

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**EVOLUCIÓN PRECOZ DE PACIENTES CON
SÍNDROME CORONARIO AGUDO
SIN ELEVACIÓN PERSISTENTE DEL SEGMENTO ST
EN RELACIÓN A LA ESTRATEGIA ANTIAGREGANTE**

Tesis doctoral presentada por

Rafael Blancas Gómez-Casero

Dirigida por

Dr. Manuel Quintana Díaz

Prof. Dr. Abelardo García de Lorenzo y Mateos

Madrid, 2011



La presente Tesis Doctoral ha sido realizada con datos de pacientes ingresados en hospitales públicos pertenecientes al sistema sanitario de la Comunidad de Castilla-La Mancha, con la colaboración de diferentes intensivistas y bajo la dirección de los doctores Manuel Quintana Díaz y Abelardo García de Lorenzo y Mateos, habiendo sido tutorizada por la doctora Belén Estébanez Montiel.

El estudio que compone esta Tesis ha sido realizado sin financiación alguna ni interés comercial conocido.

Don Manuel Quintana Díaz, Colaborador Clínico Docente del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid y Don Abelardo García de Lorenzo y Mateos, Profesor Titular de Medicina Intensiva del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid

HACEN CONSTAR

Que La Tesis Doctoral “EVOLUCIÓN PRECOZ DE PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN PERSISTENTE DEL SEGMENTO ST EN RELACIÓN A LA ESTRATEGIA ANTIAGREGANTE” ha sido realizada bajo su dirección y supervisión por Don Rafael Blancas Gómez-Casero y corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

La presente Memoria ha sido revisada por los que subscriben encontrándola apta para ser presentada y defendida ante el Tribunal que en su día se designe.

Y para que conste donde proceda, firman el presente documento en Madrid a 14 de marzo de 2011

Dr. Manuel Quintana Díaz

Prof. Dr Abelardo García de Lorenzo y Mateos

Doña Belén Estébanez Montiel, médico intensivista de la Sección de Medicina Intensiva del Hospital del Tajo en Aranjuez, Madrid:

HACE CONSTAR

Que la Tesis Doctoral “EVOLUCIÓN PRECOZ DE PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN PERSISTENTE DEL SEGMENTO ST EN RELACIÓN A LA ESTRATEGIA ANTIAGREGANTE”, realizada por Don Rafael Blancas Gómez-Casero, ha sido elaborada bajo su tutoría clínica.

Y para que así conste donde proceda, firma el presente documento en Aranjuez, a 14 de marzo de 2011

Dra. Belén Estébanez Montiel

*A Geles, mi eterna compañera, siempre presente,
aún cuando no estoy a su lado.*

*A Ángela y Marina,
el mayor regalo de la vida.*

*A mis padres Dalia y Rafael,
cuyos hijos son el centro de sus vidas.*

ÍNDICE

ÍNDICE

	Pág.
AGRADECIMIENTOS	27
<hr/>	
ABREVIATURAS	33
<hr/>	
RESUMEN	41
<hr/>	
1. INTRODUCCIÓN	49
<hr/>	
1.1. El problema de la definición del síndrome coronario sin elevación persistente del segmento ST (SCASEST)	51
1.2. Hacia una estrategias de tratamiento	56
1.3. Justificación del estudio	58
2. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA	63
<hr/>	
2.1. Tipos de antiagregantes plaquetarios utilizados en el SCASEST	65
2.1.1. Aspirina	65

	Pág.
2.1.2. Tienopiridinas	67
2.1.3. Ticagrelor y cangrelor	74
2.1.4. Inhibidores de la glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa (IGP)	76
2.2. Combinaciones de antiagregantes plaquetarios	83
2.3. Tratamiento antitrombótico en el SCASEST	86
2.3.1. Heparina sódica (HNF)	86
2.3.2. Heparinas de bajo peso molecular (HBPM).....	92
2.3.3. Fondaparinux	98
2.3.4. Bivalirudina	101
2.4. Antiagregantes plaquetarios e intervencionismo coronario en el SCASEST	102
2.4.1. Intervención coronaria percutánea (ICP).....	102
2.4.2. <i>Stent</i> liberadores de fármacos	104
3. HIPÓTESIS	107
<hr/>	
4. OBJETIVOS	113

	Pág.
5. PACIENTES Y MÉTODOS	119
<hr/>	
5.1. Diseño	121
5.2. Población del estudio	122
5.3. Variables a estudio	126
5.4. Variable desenlace principal	129
5.5. Variable desenlaces secundarios	129
5.6. Variable de seguridad	130
5.7. Recogida de datos	130
5.8. Análisis estadístico	131
5.9. Aspectos ético-legales	133
 6. RESULTADOS	 137
<hr/>	
6.1. Pacientes incluidos y excluidos	139
6.2. Descripción grupos	140
6.2.1. Variables demográficas	140
6.2.2. Procedencia de los pacientes	141
6.2.3. Tiempo de estancia en la Unidad de	
Cuidados Intensivos y Coronarios (UCIC)	142
6.2.4. Intervalo síntomas-tratamiento intensivo	142
6.2.5. Factores riesgo para enfermedad coronaria	143

	Pág.
6.2.6. Tratamientos previos al ingreso en la UCIC	144
6.2.7. Criterios de SCASEST	145
6.2.8. Grado de riesgo	
<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)</i>	149
6.3. Fármacos administrados en la UCIC	151
6.3.1. Antiagregantes plaquetarios	151
6.3.2. Heparinas	151
6.3.3. Otros fármacos	152
6.4. Intervencionismo coronario	154
6.5. Variable desenlace principal	155
6.6. Variables desenlaces secundarios	157
6.7. Variables de seguridad	164
 7. DISCUSIÓN	 167
<hr/>	
7.1. Datos del registro frente a otros registros	169
7.2. Diferencias entre grupos de	
tratamiento antiagregante	188
7.3. Intervencionismo coronario	190
7.4. Desenlace principal	195
7.5. Desenlaces secundarios	198
7.6. Variables de seguridad	202

	Pág.
8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	205
<hr/>	
9. CONCLUSIONES	211
<hr/>	
10. REFERENCIAS	217
<hr/>	
11. APÉNDICES	259
<hr/>	
APÉNDICE I. Aprobación del Comité	
Ético de Investigación Clínica	261

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Cuando se culmina un trabajo en el que se ha derrochado empeño merece reflexionar sobre su proceso y recordar cómo se ha desarrollado y a todos los que han contribuido a su realización, para superar las tentaciones de la presunción y de la ingratitud con aquellos que han participado en diferente e imprescindible manera en su ejecución y buen fin.

Al doctor Quintana, amigo sobre todas las cosas y referencia para mí en el buen hacer de lo académico, con el que tengo una deuda inconmensurable y al que debo buena parte de mi quehacer profesional. Su estímulo y ayuda incondicionales han sido decisivos para que este esfuerzo fructificase.

Al profesor García de Lorenzo, que ha puesto su conocimiento y gran experiencia en la puesta a punto de esta Tesis Doctoral, marcando además una orientación en el trabajo científico y de investigación.

A la doctora Vigil, por su tiempo, que ha sido algo más que eso, por su entusiasmo en lo que le he demandado, que ha sido mucho, cuando yo no encontraba el camino correcto para avanzar en esta tarea.

A la doctora Estébanez, de la que he aprendido del trabajo bien hecho, contra viento y marea.

A mis maestros en el Hospital de la Princesa, que me enseñaron la responsabilidad que tenemos con cada enfermo y el respeto que les debemos, cuando ellos y sus familias nos entregan sus esperanzas y angustias, y que podemos también aprender de ellos de lo humano, con un minuto de nuestro silencio.

A todos aquellos compañeros de los que he aprendido, en el pasado, en el devenir de los años y, sobre todo, en el presente. La fortuna de trabajar con ellos, de compartir su valor personal, su saber y el apoyo que me ofrecen en circunstancias tanto benévolas como adversas, en tantos momentos de nuestras vidas, me imponen el deber de responder con denuedo en los momentos de fatiga.

*Mientras unos tienen por ciertos los rumores
más precarios, otros convierten los hechos en
falsedades.*

Cayo Cornelio Tácito (55-120 d.c.).

Aranjuez, marzo de 2011

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

a: capa adventicia arterial

ACC: American College of Cardiology

ACV: Accidente cerebrovascular

AfgC: Angiografía coronaria

AHA: American Heart Association

ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II

AT: Antitrombina

COX 1: Ciclooxygenasa 1

CPK: Creatinfosfoquinasa

CPK-MB: Fracción MB de la creatinfosfoquinasa

DE: Desviación estándar

ECG: Electrocardiograma

ESC: European Society of Cardiology

GP: Glicoproteína

GP IIIa: Glicoproteína IIIa

GP IIb: Glicoproteína IIb

h: Hora

HBPM: Heparina de bajo peso molecular

HNF: Heparina no fraccionada

IAM: Infarto agudo de miocardio

ICP: Intervención coronaria percutánea

IC 95%: Intervalos de confianza 95%

IECA: Inhibidor del enzima convertidor de angiotensina

IGP: Inhibidores de la glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa

INE: Instituto Nacional de Estadística

Kg: Kilogramo

m: Capa muscular arterial

mg: Miligramo

mcgr: Microgramo

ml: Mililitro

mV: Milivoltio

N.D.: No descrito

OR: *odds ratio*

ReIAM: Reinfarto

SCA: Síndrome coronario agudo

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación persistente
del segmento ST

SESCAM: Servicio de Salud de Castilla-La Mancha

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*

Troplc: Troponina cardiaca I

TropTc: Troponina cardiaca T

TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activada, o tiempo de cefalina

TVP: Trombosis venosa profunda

TSV: Taquicardia supraventricular

TV: Taquiarritmia ventricular

TXA 2: Tromboxano A2

U: Unidades

UI: Unidades Internacionales

UCIC: Unidad de Cuidados Intensivos y Coronarias

VITRUVIO: e**V**aluación del **T**Ratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en **U**nidades de cuidados intensi**V**os y coronari**O**s

RESUMEN

RESUMEN

Desde el año 2.000 se vienen publicando diversas actualizaciones de las guías de actuación del síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST (SCASEST) elaboradas por las sociedades científicas implicadas en este diagnóstico, con un estrecho intervalo de tiempo entre ellas, que ponen de manifiesto las rápidas modificaciones en el tratamiento de este proceso que se producen como consecuencia de la prolija aparición de nuevos fármacos, especialmente antiagregantes con distintos mecanismo de acción, y de la publicación de los trabajos que demostraron una mejor evolución de los pacientes afectos con estrategias de intervencionismo precoz [1-3].

De otra parte, los procedimientos de revascularización percutánea en estos pacientes de alto riesgo, con placas inestables, son posibles gracias a las combinaciones de fármacos antiagregantes y antitrombóticos, que han aumentado la eficacia de esta técnica terapéutica y disminuido su morbilidad y complicaciones. La realización de intervencionismo coronario en los pacientes con SCASEST debe ordenarse en los protocolos de actuación establecidos en las distintas instituciones que reciben este tipo de pacientes y que padecen una de las patologías más frecuentes en el mundo occidental. Sin embargo, este procedimiento no está disponible en todos los centros hospitalarios, y se realiza tras estabilizar al paciente, en

tiempos dependientes de circunstancia logísticas, tales como las distintas situaciones geográficas, las comunicaciones y la disponibilidad de laboratorios de hemodinámica en el entorno sanitario [4, 5].

La presente Tesis Doctoral trata aspectos terapéuticos concretos relacionados con el SCASEST, aspectos en continua evolución y evaluación como ya hemos mencionado, siendo por ello un reto en la investigación que ha mejorado considerablemente el pronóstico y las complicaciones asociadas a este problema clínico.

La evolución inmediata del SCASEST y la influencia que el tratamiento recibido ejerce sobre la evolución antes de los procedimientos de revascularización coronaria están escasamente establecidas en la literatura científica dado que se ha puesto especial empeño en los resultados de distintas estrategias de tratamiento a medio (30-90 días) y largo plazo (más allá del primer año de evolución). Sin embargo, algunas complicaciones aparecen de forma precoz en el SCASEST y podrían, quizá, ser modificadas con la estrategia de tratamiento elegida.

Este estudio observacional, que utiliza un registro como herramienta de trabajo, muestra la práctica real de una proporción elevada de las unidades que tratan a los pacientes con SCASEST en la Comunidad de Castilla-La Mancha, siendo por lo tanto un reflejo de la adaptación de los protocolos de tratamiento a una región con peculiaridades geográficas y de organización

sanitaria que limitan el número de laboratorios de hemodinámica y alejan a los mismos de aquellas unidades.

El objetivo de esta Tesis Doctoral es comparar el beneficio clínico obtenido con diferentes combinaciones de fármacos antiplaquetarios durante la evolución precoz del SCASEST previa a la realización de coronariografía, para lo que evaluamos la aparición de complicaciones cardíacas (nuevos episodios de isquemia miocárdica, fallo ventricular asociado a la misma, aparición de arritmias), así como valorar la seguridad de las asociaciones de fármacos antiagregantes con diferente mecanismo de acción y antitrombóticos, mediante la evaluación de eventos hemorrágicos y trombocitopenia.

Los resultados pueden contribuir al hallazgo de la mejor estrategia de tratamiento posible para estos pacientes, con una patología sometida a una continua información acerca de su fisiopatología, y con formas de tratamiento en dinámica evolución.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El problema de la definición de síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST (SCASEST).

El SCASEST es uno de los motivos prevalentes de ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos y Coronarias (UCIC). La extensa información médica publicada en los últimos años debido a la aparición de nuevos fármacos antitrombóticos y a la evaluación de los procedimientos intervencionistas ha obligado a una revisión frecuente de la literatura científica para actualizar y optimizar la estrategia terapéutica sobre este diagnóstico.

Las definiciones y recomendaciones en el SCASEST sufren frecuentes modificaciones y quedan reflejadas en documentos de consenso y pautas de actuación, revisadas recientemente por parte de las sociedades científicas más relevantes, en Europa representadas por la European Society of Cardiology (ESC), y en los Estados Unidos de América por la American Heart Association (AHA) y el American College of Cardiology (ACC), siendo publicadas sendas actualizaciones durante el año 2007 [1, 2].

En el año 2000 se publicó un documento para la redefinición del término *infarto agudo de miocardio* a tenor del empleo diagnóstico de nuevos marcadores de daño miocárdico, en especial del uso de troponina cardiaca, que empezaba a ser habitual en la evaluación inicial del síndrome coronario agudo (SCA) [3]. Esta redefinición trató de ser conceptual, sin interesar aspectos clínicos. Sin embargo, introdujo elementos de confusión ya que se incluía bajo el término histopatológico “*infarto*” lo que llamamos SCASEST y el síndrome coronario con elevación del segmento ST (SCACEST) simultáneamente, que tienen un manejo clínico y tratamiento distintos.

Los elementos básicos e iniciales para el diagnóstico de SCASEST son clínicos, electrocardiográficos y analíticos (interpretados según el resultado de los valores de los marcadores de necrosis miocárdica), y deben ser tenidos en cuenta conjuntamente para realizar una adecuada identificación de los pacientes en riesgo de sufrir enfermedad coronaria y ser sometidos a un tratamiento antiagregante, anticoagulante e intervencionista no exentos de un riesgo de yatrogenia significativo.

El **dolor torácico** llamado “*típico*” de la isquemia miocárdica es un dolor de carácter opresivo, generalmente centrotorácico, con irradiación a espalda, miembro superior izquierdo o cuello, y acompañado con frecuencia de sudoración y/o náuseas. Sin embargo, existe gran variedad en la forma de aparición de estos síntomas, que pueden cursar con sensación de mareo, pinchazos, dolor epigástrico e, incluso, transcurrir en ocasiones de forma totalmente asintomática.

Por lo tanto, debemos recoger datos objetivos y cuantificables, que nos permitan diferenciar el SCA de otras múltiples causas que lo pueden simular clínicamente y ante las cuales la actitud terapéutica y el pronóstico son bien distintos (Tabla 1).

Tabla 1. Enfermedades cardíacas y no cardíacas que pueden semejar clínicamente síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST.

Cardíacas	Pulmonares	Vasculares	Digestivas	Ortopédicas	Hematológicas
Miocarditis	Embolia pulmonar	Dissección aórtica	Espasmo esofágico	Discopatía cervical	Anemia falciforme
Pericarditis	Infarto pulmonar	Aneurisma aórtico	Esofagitis	Fractura costal	
Miopericarditis	Neumonía, peluritis	Coartación aórtica	Úlcera péptica	Lesión muscular	
Miocardiopatía	Neumotórax	Enfermedad cerebrovascular	Pancreatitis	Costocondritis	
Valvulopatía			Colecistitis		
Apical ballooning (Síndrome de Takotsubo)					

El **electrocardiograma** (ECG) es una herramienta diagnóstica de rápido acceso, que debe ser interpretada correctamente por todos los médicos que puedan recibir enfermos con sospecha de SCA, no debiendo demorarse ante cualquier dolor torácico sugestivo clínicamente de isquemia miocárdica. Su importancia radica además en que orienta hacia el tratamiento inmediato que el paciente debe recibir, en ocasiones de forma urgente.

Atendiendo a las definiciones propuestas por la ESC, el ECG será acorde con el diagnóstico de SCASEST cuando aparezca dolor torácico compatible con isquemia miocárdica, o alguno de sus equivalentes, y muestre alguno de los siguientes hallazgos:

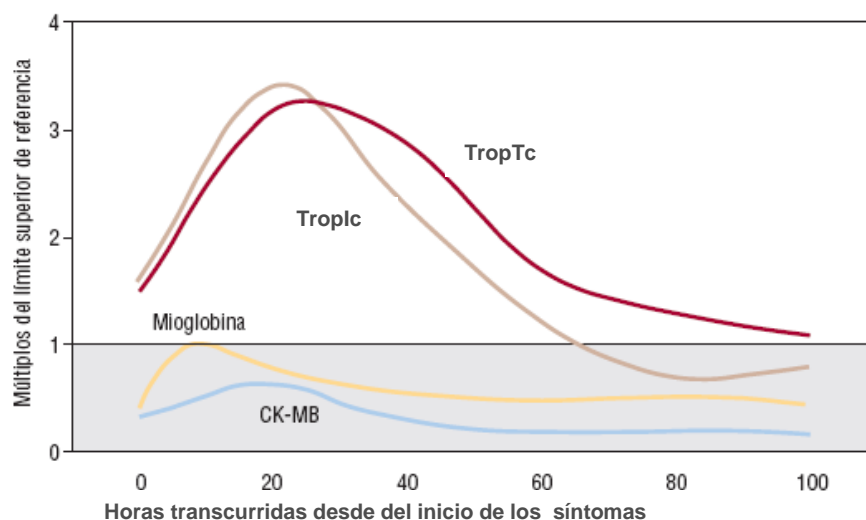
- ✓ Elevación transitoria del segmento ST (definida como una elevación de menos de 20 minutos de duración)
- ✓ Descenso del segmento ST
- ✓ Cambios en la onda T
- ✓ Pseudonormalización de la onda T

Los **marcadores de daño miocárdico** son un parámetro de laboratorio con utilidad diagnóstica que permite cuantificar adicionalmente la cantidad de miocardio lesionado ante un evento isquémico, infeccioso, inflamatorio, traumático, infiltrativo, etc. Los más utilizados son la creatinfosfoquinasa (CPK) y su fracción MB (CPK-MB), las troponinas cardíacas I (TropIc) y T (TropTc) y la mioglobina, que presentan distintas curvas de sus niveles sanguíneos en relación al momento de producción de la lesión miocárdica, lo que les da un valor diagnóstico complementario de unos con respecto a otro (Figura 1).

Las troponinas han tomado protagonismo en la última década en el diagnóstico del SCA debido a su elevada especificidad y, sobre todo, sensibilidad. Sin embargo, existen condiciones distintas a la enfermedad

coronaria que pueden producir elevación de estos marcadores y que deben ser tenidas en cuenta en el diagnóstico diferencial del SCA (Tabla 2).

Figura 1. Evolución de los niveles de los marcadores de daño miocárdico a partir del inicio de los síntomas en un paciente con SCASEST.



CPK-MB: Fracción MB de la creatinfosfoquinasa; Troplc: Troponina cardíaca I; TropTc: Troponina cardíaca T.

Tabla 2. Procesos con elevación de troponina no relacionados con la enfermedad coronaria.

- Insuficiencia cardíaca congestiva grave: aguda y crónica
- Disección aórtica, valvulopatía aórtica, o miocardiopatía hipertrófica
- Contusión cardíaca, ablación, estimulación cardíaca, cardioversión biopsia endomiocárdica
- Enfermedades inflamatorias como, por ejemplo, miocarditis o extensión miocárdica de endocarditis/pericarditis
- Crisis hipertensiva
- Taquiarritmias o bradiarritmias
- Embolia pulmonar, hipertensión pulmonar severa
- Hipotiroidismo
- Síndrome del apical ballooning
- Disfunción renal crónica o aguda
- Enfermedad neurológica aguda, como accidente cerebrovascular o hemorragia subaracnoidea
- Enfermedades infiltrativas, como amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis o escleroderma
- Toxicidad farmacológica, como adriamicina, 5-fluorouracilo, herceptina, venenos de serpiente
- Quemaduras, cuando afectan a más del 30% de la superficie corporal
- Rabdomiolisis
- Pacientes críticos, especialmente con insuficiencia respiratoria o sepsis

Por lo tanto, en el diagnóstico inicial de la sospecha de SCA realizaremos una valoración clínica, electrocardiográfica y analítica que nos permita tener el mayor grado de seguridad del diagnóstico y la estratificación del riesgo, para establecer la estrategia terapéutica más adecuada y disminuir los riesgos asociados a la misma.

1.2. Hacia una estrategias de tratamiento

El tratamiento del SCASEST aúna terapéuticas farmacológicas e invasivas que deben coordinarse y ser coadyuvantes en breves periodos de tiempo en la estabilización de la placa coronaria vulnerable y en la recuperación de miocardio en riesgo, con la intervención de diferentes especialistas y, en muchas ocasiones, diferentes centros e instalaciones, por lo que hablamos de *“estrategia de tratamiento”* para denominar esta forma de actuación.

El tratamiento antiagregante es la base de la terapéutica en el SCA. Desde el inicio de la década de 1990 hasta la fecha se han publicado numerosos trabajos con fármacos que diversifican el tratamiento antiplaquetario del SCASEST y lo relacionan con los procedimientos intervencionistas. Estos estudios muestran mejoras en el tratamiento y los resultados en esta patología, pero introducen multitud de elementos de incertidumbre en torno a la estrategia más beneficiosa en el SCASEST y a

la clasificación del riesgo de padecer enfermedad coronaria aguda o complicaciones de la misma en las semanas sucesivas.

La aparición de la actualización de las recomendaciones para el tratamiento del SCASEST de la ESC presenta una clasificación de riesgo vinculada a la estrategia de tratamiento, fundamentalmente en lo que al intervencionismo coronario se refiere, definiendo estrategias de coronariografía urgente y precoz más adecuadas a lo que los resultados de los estudios más recientes han aportado [2]. De la misma forma, la AHA y el ACC han actualizado sus recomendaciones para el SCASEST, no modificando de forma sustancial la clasificación del riesgo, aunque sí mejorando la claridad en la aplicación del tratamiento antitrombótico con respecto a la edición previa [1].

A la variabilidad existente entre los protocolos de tratamiento del SCASEST de las distintas unidades que tratan esta patología contribuyen también la diferente distribución geográfica y logística de los laboratorios de hemodinámica y tipo de hospital (hospitales comarcales frente a centros de referencia, por ejemplo). Estas distintas características condicionan una heterogeneidad en la adhesión a las recomendaciones de tratamiento y a los resultados con evidencia de eficacia y seguridad de los mismos, tal y como muestran diferentes trabajos que reflejan la práctica real en el manejo del SCASEST en América del Norte, España y otros países europeos [4-6]. La práctica de tratamiento del SCASEST descrita en los registros de SCASEST publicados muestra diferencias marcadas en las terapias

aplicadas en lo que se refiere a betabloqueantes, tienopiridinas, inhibidores de la glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa (IGP) o realización de angiografía coronaria (AgfC) e, incluso, en los criterios de alto riesgo [7-11]. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que los datos de estos trabajos están recogidos entre los años 2000 y 2003 en su mayoría. Si la práctica se ha modificado y homogeneizado más recientemente como consecuencia de las más recientes recomendaciones para el manejo del SCASEST es algo que debe verificarse en futuros estudios.

1.3. Justificación del estudio

Como se menciona en párrafos precedentes, existe una variabilidad importante entre los protocolos de las unidades que tratan pacientes con SCASEST. Esta variabilidad es más notable en las combinaciones de tratamientos antiagregantes (aspirina, tienopiridinas, IGP) y en la realización y momento de la AgfC.

La realización de AgfC precoz en el SCASEST de riesgo intermedio y alto cuenta con el respaldo de las guías de actuación en vigor [1, 2]. La AgfC en estas circunstancias se realiza bajo tratamiento antiagregante y anticoagulante intensivo.

El empleo de *triple antiagregación* en el SCASEST consiste en la administración de aspirina, tienopiridinas e IGP de forma simultánea, y

puede ser iniciada previamente a la realización de AgfC. ***Si es esta una estrategia de tratamiento más eficaz que la estrategia antiagregante elegida en el momento de la AgfC o en función de la realización de la intervención coronaria percutánea (ICP) es una cuestión que debe resolverse ya que hasta la fecha no se han publicado trabajos diseñados al efecto con resultados esclarecedores para esta cuestión,*** que continúa presentado múltiples áreas de incertidumbre, acrecentadas por la continua aparición de modificaciones en las pautas farmacológicas y en las técnicas intervencionistas [12-14].

Los resultados que se presentan en esta Tesis Doctoral describen la práctica habitual en el tratamiento del SCASEST en hospitales y UCICs de la Comunidad de Castilla-La Mancha, acorde a protocolos adaptados a sus circunstancias logísticas, tratando de dilucidar algunos de estos aspectos y evaluando el tratamiento antitrombótico más efectivo y seguro administrado antes de los hallazgos de la AgfC, periodo de tiempo no descrito habitualmente en los trabajos publicados, de primordial importancia cuando se trata de decidir tratamientos antitrombóticos con riesgos de sangrado nada desdeñables, y traslados en el momento más adecuado a centros de referencia para procedimientos intervencionistas.

2. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

2. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

2.1. Tipos de antiagregantes plaquetarios utilizados en el SCASEST

El tratamiento antiagregante plaquetario es el fundamento del tratamiento del SCASEST. Los fármacos antiplaquetarios se han diversificado ampliamente en las últimas dos décadas, siendo un elemento coadyuvante imprescindible en procedimientos de revascularización percutánea complejos.

2.1.1. Aspirina

El empleo de aspirina en los SCA es la base del tratamiento antiplaquetario en la actualidad, no estando en discusión su empleo, si bien se combina con otros antiagregantes con diferentes propiedades farmacológicas que han ido añadiéndose al tratamiento de los problemas cardiovasculares en los últimos 10 a 15 años.

La aspirina (ácido acetilsalicílico) actúa inhibiendo de forma irreversible la ciclooxigenasa 1 (COX 1) plaquetaria mediante la acetilación de la serina 529, impidiendo con ello la formación de tromboxano A₂, que tiene funciones de agregante plaquetario y vasoconstrictor, y de la prostaglandina I₂ (prostaciclina), un potente vasodilatador [15].

La aspirina ha probado fehacientemente el beneficio que aporta en la prevención de procesos vasculares cardiacos y neurológicos, siendo el primer antiagregante utilizado en el tratamiento del SCA [16-18]. Se administra de forma indefinida tras un episodio de SCA, con una dosis inicial recomendada de 160-325 mg/día y dosis de mantenimiento de 75-100 mg/día [1, 2].

Existe una resistencia a la actividad antiagregante de la aspirina, mediada por una disminución de su biodisponibilidad, por la activación plaquetaria mediante distintas vías, por variantes genéticas o por un aumento en el recambio plaquetario [19, 20].

Esta resistencia podría soslayarse mediante la administración de dosis de carga de aspirina al ingreso del paciente con SCA, como se demostró en un trabajo publicado por Fuchs *et al.* en el que dosis de carga de 250 mg administrados de forma intravenosa aumentaron la inhibición plaquetaria en pacientes con SCA que tomaban aspirina previamente [21].

<p>Corolario: La aspirina ha demostrado su eficacia y es el antiagregante fundamental el tratamiento de los SCAs. Dosis elevadas pueden contrarrestar la resistencia a la misma existente en algunos pacientes.</p>
--

2.1.2. Tienopiridinas

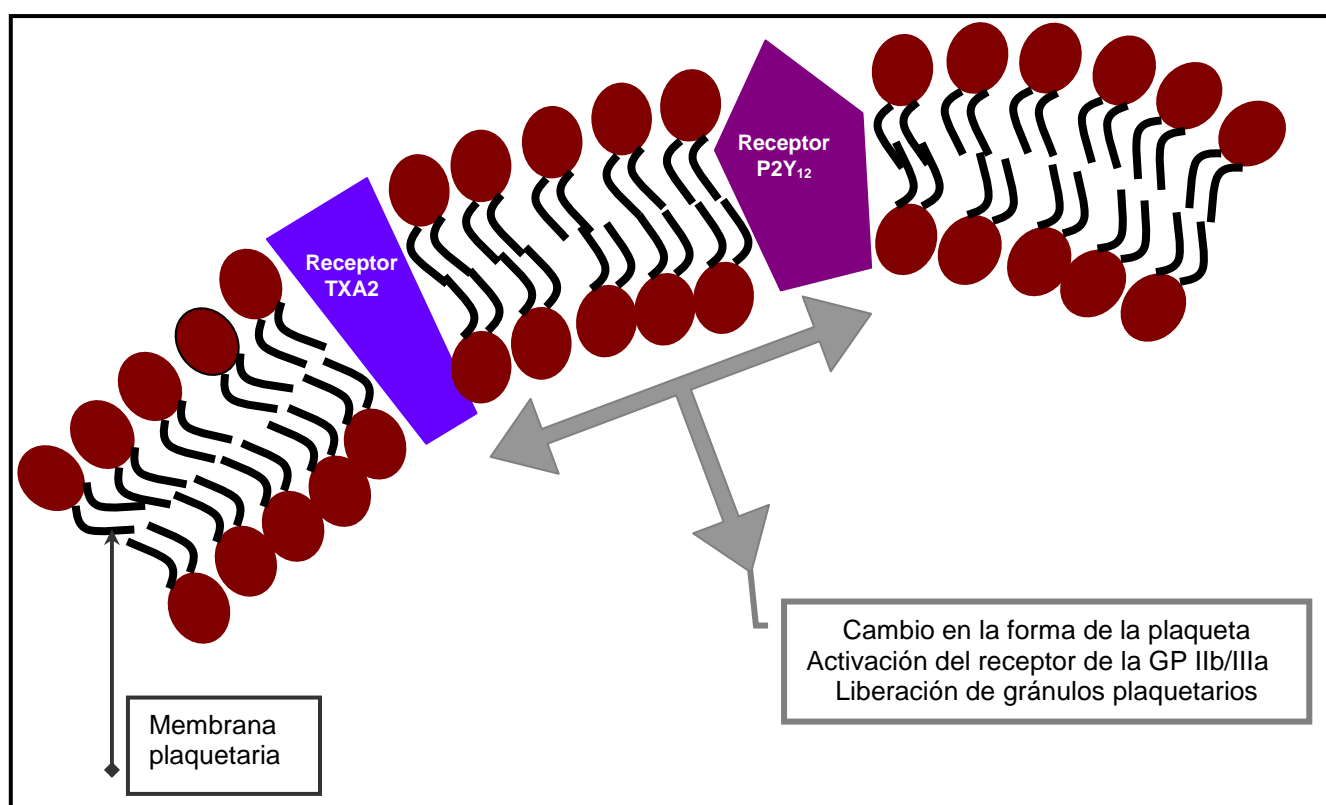
Las tienopiridinas son fármacos antiplaquetarios que actúan interfiriendo la agregación plaquetaria a través de la inhibición de la agregación ADP dependiente. Los representantes más importantes de este grupo de fármacos son la **ticlopidina** (primera tienopiridina utilizada, de uso menos frecuente en la actualidad debido a su toxicidad hematológica y a otros efectos secundarios), el clopidogrel y, de aparición más reciente, el prasugrel [22, 23]. Clopidogrel y prasugrel son profármacos que deben metabolizarse a su forma activa. Las tienopiridinas se unen al receptor plaquetario P2Y₁₂ para ejercer su efecto antiplaquetario. El bloqueo del receptor P2Y₁₂ impide la degranulación plaquetaria y la liberación de mediadores protrombóticos y de la inflamación desde las plaquetas activadas, inhibiendo también la transformación del receptor de la glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa necesaria para la unión de la plaquetas al fibrinógeno y para la agregación plaquetaria [24].

La Figura 2 representa los lugares de acción de aspirina y tienopiridinas en su acción antiplaquetaria, mostrando mecanismos de acción complementarios.

El **clopidogrel**, utilizado inicialmente en los pacientes a los que se les implantaba un *stent* intracoronario o a aquellos con intolerancia a la aspirina, fue incluido en el SCASEST de alto riesgo tras la publicación del

estudio CURE, en el que se demostró una reducción del riesgo relativo del evento combinado de muerte de causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal o accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes tratados con este fármaco (OR comparado con placebo 0,80; IC 95% 0,72-0,90; $p < 0,001$) [25].

Figura 2. Lugares de acción de la aspirina y las tienopiridinas.



TXA₂: tromboxano A₂; GP: glicoproteína.

El estudio PCI-CURE, estudio observacional derivado del estudio CURE, analizó el subgrupo de pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP). Los resultados de este trabajo concluyeron que el pretratamiento con clopidogrel antes de la ICP, seguido de un tratamiento prolongado con el mismo, producía una reducción de la frecuencia del evento combinado de muerte de causa cardiovascular, IAM o

revascularización urgente (OR comparado con placebo 0,7; IC 95% 0,55–0,97; $p=0,03$) [26].

En la actualidad se encuentra bajo investigación la dosis de carga de clopidogrel más eficaz en el SCASEST antes de la realización de ICP, mostrando los resultados de los ensayos publicados que su efecto antiagregante no es inmediato y requiere algunas horas para ser significativo clínicamente. Así, los resultados de los estudio ISAR-REACT 2 e ISAR-SWEET mostraron que la asociación de abciximab y clopidogrel, éste administrado en una dosis de carga de 600 mg al menos 2 h antes de la ICP, comparada con otra estrategia sin abciximab, se asoció a reducción de muerte, IAM o revascularización urgente a los 30 días, en pacientes con SCASEST y elevación de troponina, y de reestenosis de *stent* convencionales al año de seguimiento en pacientes sometidos a ICP electiva [12, 27]. En el estudio CREDO no se obtuvo beneficio con una dosis de carga de 300 mg. de clopidogrel comparada con otra de 75 mg, administrada en el momento de la ICP, para la disminución de riesgo combinado de muerte, IAM o revascularización urgente a los 28 días si la carga de 300 mg. no se administraba al menos 15 h antes de la ICP [28]. En este trabajo aproximadamente el 50% de los pacientes recibieron IGP y la AgfC fue indicada por angor inestable en el 53% de los casos. Más recientemente, los resultados del estudio RELOAD han mostrado que, en pacientes tratados previamente con dosis de mantenimiento de 75 mg. diarios de clopidogrel y con angor estable o inestable, una dosis de 900 mg.

adicional disminuye la agregación plaquetaria residual, lo que podría mejorar los resultados de la ICP [29].

Existe un fenómeno de resistencia al efecto antiplaquetario del clopidogrel, debido a una disminución de su biodisponibilidad, a factores individuales del paciente (aumento del índice de masa corporal, resistencia a la insulina, variaciones en el metabolismo del citocromo P-450, etc.), a variantes genéticas o a un aumento en el recambio plaquetario. Esta resistencia ocurre en el 5-10% de los pacientes tratados y puede ser resuelta, al menos parcialmente, con dosis de carga superiores a 300 mg. [19]. Desde el año 2009 se ha evidenciado el aumento de resistencia al efecto del clopidogrel en pacientes tratados con omeprazol, hecho no suficientemente demostrado con otros inhibidores de la bomba de protones, por lo que se desaconseja el uso simultáneo de ambos [30]. Sin embargo, recientemente se han publicado resultados que no muestran repercusión en los efectos cardiovasculares cuando se utilizó clopidogrel en combinación con omeprazol, por lo que esta interacción podría no tener consecuencia clínica alguna [31].

La resistencia a clopidogrel tiene efectos cardiovasculares desfavorables demostrados para los pacientes con SCA [32]. De forma aparentemente paradójica, el hábito tabáquico se ha asociado con una mayor respuesta antiplaquetaria en los pacientes en tratamiento con clopidogrel, lo que también contribuye a la diferente actividad de este fármaco entre diversos individuos [33].

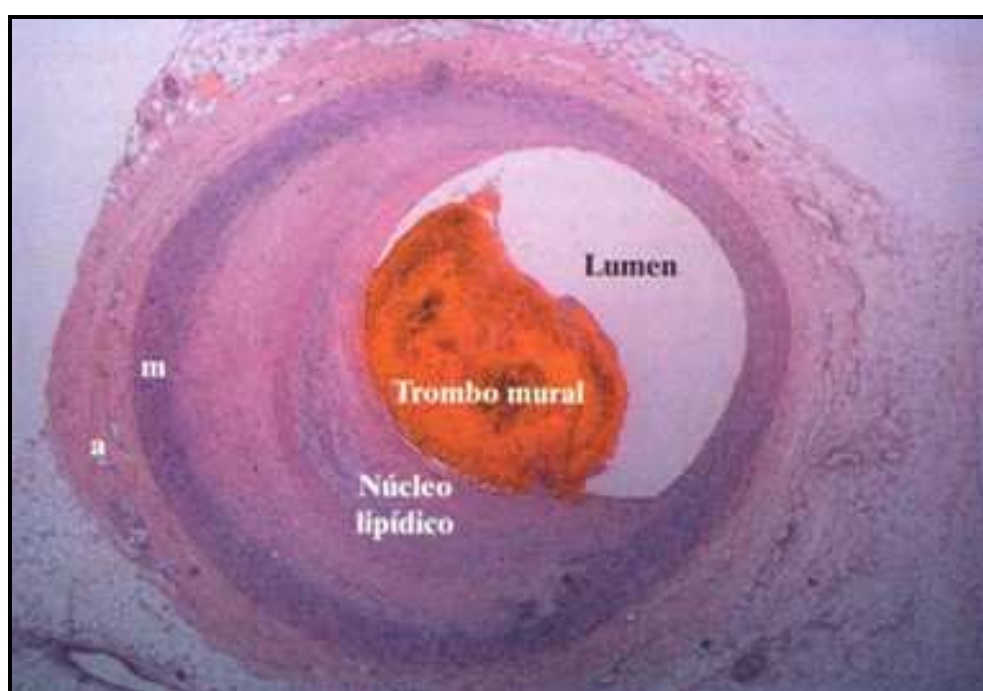
El empleo de clopidogrel también en el SCACEST ha sido evaluado recientemente e incorporado en las guías en vigor como parte del tratamiento del IAM, incluso en pacientes sometidos a fibrinólisis [34, 35].

El estudio CLARITY-TIMI 28 evaluó la eficacia y seguridad del clopidogrel en el SCACEST frente a placebo en pacientes que recibieron fibrinolítico a los que se realizó AgfC en 48 a 192 horas tras la inclusión, siendo la variable principal de eficacia la oclusión de la arteria responsable (considerando como oclusión un flujo TIMI 0-1), muerte o nuevo SCACEST antes de AgfC; en el caso de que no se realizase AgfC la variable principal de eficacia fue muerte o IAM hasta el 8º día. La variable de seguridad fue la aparición de hemorragias graves [36, 37]. Este estudio mostró que el clopidogrel era beneficioso con respecto a estas variables en el SCACEST sometido a ICP (en el 57% de los pacientes se realizó revascularización percutánea). Sin embargo, no tuvo potencia estadística para mostrar disminución de muertes. El grupo placebo recibió clopidogrel justo antes de la ICP por lo que el efecto antiagregante debía ser escaso, como ya hemos mencionado en párrafos previos. Por lo tanto, este trabajo podría estar evaluando realmente la eficacia del clopidogrel en la ICP de alto riesgo, no su eficacia en el SCACEST. El estudio no mostró diferencias en cuanto a los eventos hemorrágicos graves.

De otra parte, debemos tener en cuenta que en la actualidad se está evaluando el momento óptimo para la realización de ICP tras SCACEST

sometido a fibrinólisis exitosa. Si bien esta estrategia no aportó beneficio en los primeros trabajos realizados, los resultados más recientes muestran al menos la no inferioridad de la ICP facilitada (con fibrinolítico o fibrinolítico e IGP conjuntamente) frente a la ICP primaria, lo que puede modificar en un futuro las pautas de actuación antiagregante al respecto, ya que el efecto de la triple antiagregación con aspirina, clopidogrel e IGP en el momento de la ICP puede ser un factor de gran estabilidad del “*ambiente protrombótico*” que se establece en el seno de la placa rota, con núcleo lipídico abundante, que produce una obstrucción total al flujo coronario (Figura 3) [38-47].

Figura 3. Formación de trombo intraluminal responsable de la oclusión de la arteria coronaria



a: capa adventicia arterial; m: capa muscular arterial

El estudio COMMIT evaluó el empleo de 75 mg. de clopidogrel frente a placebo en casi 46.000 pacientes con SCACEST en las primeras 24 horas de evolución, haciendo un seguimiento hasta el alta hospitalaria o el día

28º. El clopidogrel disminuyó de forma significativa la aparición del evento combinado de muerte, reinfarto o ACV pero no de cada uno de éstos por separado, sin producir un aumento significativo de las hemorragias. Sólo un 54% de los pacientes fue sometido a fibrinólisis y tan solo un 3% a ICP [48].

Por último, el registro ACOS estudió de nuevo el empleo de clopidogrel en el SCACEST. Este estudio observacional muestra grandes diferencias entre los grupos de tratamiento que impiden una valoración aceptable de los resultados [49].

El **prasugrel** produce una inhibición de la agregación plaquetaria más intensa y precoz que la producida por el clopidogrel en pacientes con SCA [50, 51]. Aunque el prasugrel se ha asociado a una disminución de eventos isquémicos y estenosis de *stent* cuando se compara con clopidogrel, el aumento de complicaciones hemorrágicas con prasugrel en la serie más amplia de pacientes publicada de pacientes con SCA exige la realización de estudios de seguridad-eficacia para su empleo protocolizado, evaluando los factores de riesgo hemorrágico, ya que no existen suficientes datos sobre la seguridad de su empleo en pacientes mayores de 75 años, con peso menor de 60 Kg. o con antecedentes de ACV [52, 53].

<p>Corolario: Las tienopiridinas son la segunda generación de antiagregantes utilizados en los SCAs, con o sin procedimientos intervencionistas. Las dosis eficaces durante los episodios agudos están aún por determinar en estudios que están desarrollándose en la actualidad.</p>
--

2.1.3. Ticagrelor y cangrelor

Ticagrelor y cangrelor representan una nueva generación de inhibidores del receptor P2Y₁₂ (inhibidores de la agregación plaquetaria mediada por ADP, no pertenecientes al grupo de las tienopiridinas), con efecto reversible, lo que ofrece un potencial beneficio ante la necesidad de una rápida finalización de su efecto.

Ticagrelor es un fármaco oral con una inhibición del receptor P2Y₁₂ más potente y rápida que clopidogrel, que no requiere metabolito activo para ejercer su efecto antiagregante. El ticagrelor ha presentado algunos resultados prometedores en pacientes con SCA ya que redujo la frecuencia de eventos cardiovasculares en comparación con clopidogrel, sin aumento de eventos hemorrágicos mayores, en un seguimiento a 12 meses de pacientes con SCASEST o SCACEST. Sin embargo, su empleo se asocia a episodios de disnea y pausas ventriculares, efectos adversos graves que deben considerarse para su empleo [54].

Cangrelor ejerce un mecanismo de acción similar a ticagrelor, utilizándose mediante administración intravenosa y desapareciendo su efecto a los 60 minutos tras detener la perfusión por la que se administra. A pesar de esta ventaja, cangrelor no ha disminuido los eventos cardiovasculares en pacientes con SCA sometidos a ICP, cuando se le compara con clopidogrel o placebo [55, 56].

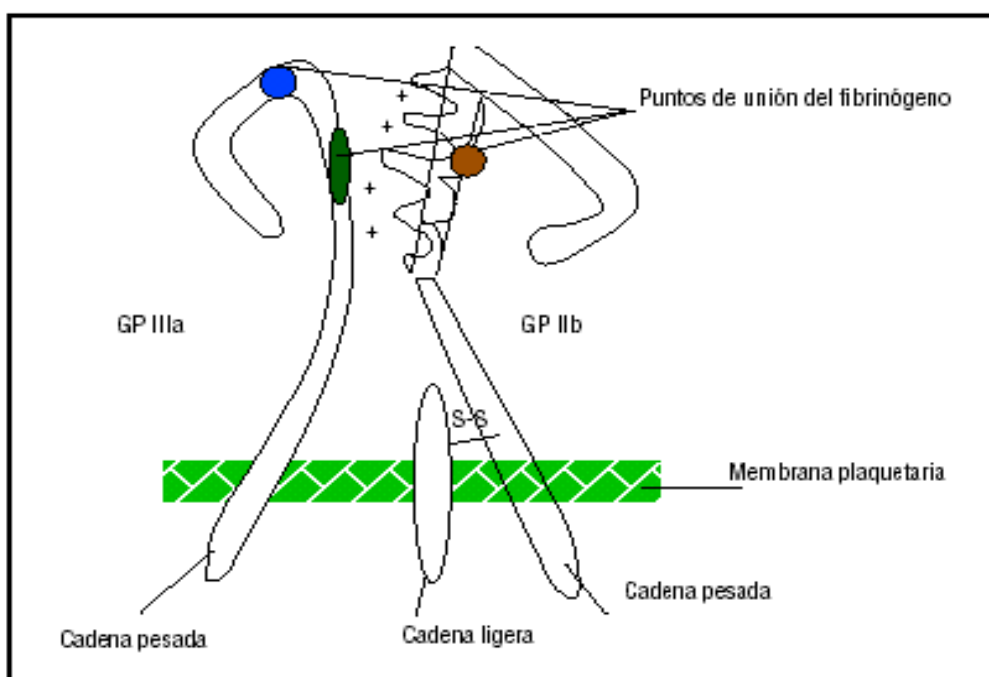
En la actualidad no existe evidencia clínica suficiente que permita establecer el perfil eficacia-seguridad de estos antiagregantes en combinación con otros antiplaquetarios y fármacos antitrombóticos.

Corolario: En la actualidad se están estudiando nuevas moléculas con mecanismos de acción similar a las tienopiridinas, con farmacocinética más favorable que permita obviar el prolongado efecto antiplaquetario de las mismas.

2.1.4. Inhibidores de la glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa (IGP)

Los IGP son un grupo de fármacos que realiza su acción antiagregante mediante el bloqueo de los receptores de las glicoproteínas de la membrana plaquetaria que facilitan su unión al fibrinógeno y a otras plaquetas (Figura 4).

Figura 4. Estructura de la glicoproteína IIb/IIIa de la membrana plaquetaria.



GP IIIa: glicoproteína IIIa; GP IIb: glicoproteína IIb

El primer IGP utilizado comúnmente fue el **abciximab**. Se trata de un anticuerpo monoclonal con fuerte unión a sus receptores por lo que la duración de su efecto es prolongado. El abciximab produce entre un 1,5 y un 6% de trombopenias severas. Otros IGP son **tirofibán** y **eptifibatide**, ambos moléculas sintéticas con una duración de su efecto menor y con

eliminación renal. Las características más importantes de estas moléculas pueden verse en la Tabla 3.

Tabla 3. Características de los IGP utilizados en el SCA.

	Abciximab	Tirofiban	Eptifibatide
Tipo molécula	Anticuerpo monoclonal	Molécula sintética no peptídica	Molécula sintética peptídica
Duración efecto	4-6 días	Hasta 4 horas	Hasta 4 horas
Vida media	6-12 horas	2-3 horas	2-3 horas
Dosis	0,25 mg/Kg y perfusión 0,125 mcgr/Kg/min, hasta 36 h	0,4 mcgr/Kg/min durante 30 min y perfusión 0,1 mcgr/Kg/min, hasta 96 h	180 mcgr/Kg/min y perfusión 2 mcgr/Kg/min, hasta 96 h

Si bien los IGP fueron usados inicialmente en los procedimientos de revascularización coronaria percutánea, son fármacos que forman hoy en día parte de la terapéutica habitual del SCASEST, empleados en el paciente desde que éste es diagnosticado y estratificado como de alto riesgo de sufrir nuevos eventos cardíacos. Las UCICs se han familiarizado con su empleo desde finales de los años 90, aunque las indicaciones, dosis, medicación antitrombótica coadyuvante y riesgo hemorrágico fueron desde el inicio de su empleo motivo de cautela y abundante literatura médica [57-61].

Posteriormente, nuevos trabajos fueron desarrollados para evaluar la utilidad de los IGP en ausencia de intervencionismo coronario, algunos de

ellos incluidos en el metaanálisis publicado por Boersma *et al.* [62]. Este metaanálisis excluyó aquellos trabajos en los que se recomendaba la realización de la coronariografía en las primeras 48 horas, de tal forma que sólo el 14% de los pacientes habían sido sometidos a intervencionismo coronario en los primeros 5 días tras el inicio del episodio, la mayor parte bajo la administración de IGP [63-68]. La interpretación de los resultados fue que los IGP reducen las complicaciones cardíacas en pacientes con SCASEST en los que no se programa la revascularización precoz, si bien su utilidad es mayor cuando se llevan a cabo procedimientos de revascularización percutánea. La descripción de los trabajos analizados por Boersma *et al.* se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Metaanálisis de resultados obtenidos con los IGP en la angina inestable y el IAM no Q, según Boersma *et al* [62].

Estudio	IGP	N	<u>% mortalidad o IAM a 30 días</u>		<u>Disminución riesgo</u>	
			Control	I Ib/IIIa	Relativa (%)	Absoluta
PRISM [63]	Tirofiban	3.232	7,1	5,8	18,3	1,3
PRISM-PLUS [64]	Tirofiban	1.915	11,9	8,7	26,9	3,2
PARAGON-A [65]	Lamifiban	2.282	11,7	10,3	12	1,4
PARAGON-B [67]	Lamifiban	5.225	11,4	10,6	7,1	0,8
PURSUIT [66]	Eptifibatide	10.948	15,7	14,2	9,6	1,5
GUSTO IV [68]	Abciximab	7.825	8,0	8,2	2,5	0,2
<u>Total</u>		31.402	10,8	11,8	8,5	1

N hace referencia al número de pacientes incluidos en el estudio

En el año 2001 aparecen importantes trabajos que intentan esclarecer el papel de los IGP en el SCASEST en distintas estrategias de tratamiento, trabajos no incluidos en el metaanálisis mencionado, a excepción del GUSTO-IV ACS [68]. Este último evaluó el empleo de abciximab en el SCASEST sin revascularización precoz, administrado durante 24 ó 48 horas, junto con heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM). Los resultados no mostraron beneficio frente a placebo en cuanto a IAM o muerte a los 30 días se refiere, especialmente en pacientes con aumento de troponinas cardíacas. Este resultado desconcertante pudo deberse, al menos en parte, al hecho de que su diseño incluyó pacientes de bajo riesgo de sufrir enfermedad coronaria (con episodios de dolor de menos de 5 minutos o con cambios en el segmento ST menores de 0,05 mV.).

En el año 2001 el estudio TACTICS recomendó una estrategia invasiva en el SCASEST en combinación con tirofiban, con la realización de AgfC en 4 a 48 horas desde el inicio del episodio [69]. De forma contemporánea se publicó el estudio TARGET, en el que se incluyeron pacientes sometidos a procedimientos de revascularización urgentes o electivos, excluyendo IAM con elevación del segmento ST o shock cardiogénico. En este trabajo el tirofiban ofrecía menor protección frente a eventos isquémicos que el abciximab en el seguimiento a 30 días, si bien a los 6 meses no hubo diferencias significativas. Sin embargo, hemos de destacar que la dosis de tirofiban pudo ser insuficiente ya que se utilizaron 10 mcgr/Kg de bolo

inicial, siendo la dosis habitual 12 mcgr/Kg [70]. Este hecho ha sido estudiado en el TENACITY trial, en el que existen pruebas de laboratorio que avalan un mayor efecto antiagregante con dosis mayores de tirofiban que las utilizadas habitualmente [71]. Resultados clínicos más recientes del estudio TENACITY sugieren mayor eficacia de dosis aún más elevadas (bolo de 25 µg/kg seguido de perfusión a 0.15 µg/kg/min) [72].

También de aparición en el año 2001, una revisión sistemática del empleo de los IGP en el SCASEST concluyó que su empleo intravenoso reducía el riesgo de muerte a los 30 días y notablemente el de muerte o IAM a los 30 días y a los 6 meses en los pacientes que se sometieron a una ICP, al coste de un aumento moderado del riesgo de hemorragia grave. Por el contrario, en los pacientes con angina inestable o SCASEST no sometidos a ICP estos agentes no reducían la mortalidad, tan sólo ligeramente el riesgo de IAM, con un leve incremento del riesgo de hemorragia grave [73].

Algunas de las conclusiones sobre el empleo de IGP con intervencionismo coronario proceden de los trabajos que verifican la conveniencia de una estrategia de intervencionismo precoz. Así, Mehta *et al.* publicaron un metaanálisis en el que evaluaron algunos estudios cuyo diseño contemplaba el empleo de IGP en el SCASEST con estrategias de intervencionismo coronario rutinario frente a selectivas. En este trabajo se observó una disminución de eventos cardiovasculares en un seguimiento a 17 meses, con un aumento de la mortalidad e IAM durante la hospitalización inicial, mediante una estrategia de intervencionismo precoz

[74]. Estos problemas en la evolución inicial pueden derivarse del estado protrombótico previo e incrementado por la manipulación de la placa coronaria. ***La resolución de este problema podría encontrarse en la combinación de diferentes fármacos con efecto antiplaquetario y antitrombótico.***

Otro de los elementos en cuestión en el tratamiento inicial del SCASEST es el referido al momento adecuado de inicio de la administración de IGP, cuyo debate se encuentra entre una administración previa a la realización de AgfC frente a su inicio tras la realización de ICP. En la investigación de la estrategia más favorable, empleo de IGP e intervencionismo coronario han estado vinculados en una gran cantidad de trabajos efectuados.

Un grupo de pacientes del estudio PRISM-PLUS fue analizado para encontrar diferencias de resultados entre los pacientes sometidos a una AgfC inmediata y aquellos en los que ésta se realizó en las primeras 48 horas, todos con el diagnóstico de SCASEST y tratados con tirofiban y HNF. En este trabajo no se encontraron diferencias en ambos grupos en lo que se refería a IAM, isquemia refractaria o muerte, interpretándose que el tirofiban ofrecía beneficios clínicos con independencia del momento de la AgfC, aunque lo que realmente se podía estar evaluando era el momento idóneo de la exploración invasiva, ya que la misma se realizó en todos los pacientes durante el periodo que actualmente entendemos como precoz [75]. Además, es necesario valorar la necesidad de iniciar el tratamiento con IGP antes de la AgfC o decidir su administración ante los hallazgos de

la misma. El empleo de forma rutinaria (*“upstream use”*) frente a un uso selectivo de los IGP (*“downstream use”*) en un estudio realizado por Stone *et al.* en pacientes con SCA no pudo demostrar la no inferioridad de este empleo selectivo de los mismos [76].

Basándose en los resultados de los trabajos publicados con los distintos IGP, la ESC ha recomendado en su guías de intervencionismo coronario más recientes el empleo de tirofiban o eptifibatide si no se prevé la realización de AgfC en menos de dos horas y media y de abciximab o eptifibatide si el cateterismo cardiaco se va a realizar antes de este periodo de tiempo [35, 57-61, 77].

Con respecto al SCACEST, se han publicado ensayos que combinan distintas dosis de fibrinolíticos con IGP (generalmente empleando abciximab). El beneficio observado en estos trabajos con estas asociaciones se encuentra exclusivamente en la ICP de alto riesgo, especialmente en las de rescate tras fibrinólisis fallida o en la ICP primaria, comportando esta asociación un mayor riesgo hemorrágico [78-82].

<p>Corolario: El empleo de IGP forma parte actualmente de tratamiento del SCASEST de alto riesgo y de los procedimientos de revascularización percutánea. El beneficio del empleo de IGP en el SCASEST es mayor cuando se realiza un procedimiento intervencionista.</p>

2.2. Combinaciones de antiagregantes plaquetarios

La publicación casi simultánea de múltiples trabajos con diferentes diseños que introducían el empleo de clopidogrel en el SCASEST, con o sin IGP simultáneamente, ha producido en los últimos diez años una situación de incertidumbre en cuanto a cuál es la combinación más eficaz y segura de tratamiento antiplaquetario. El debate sobre esta asociación de fármacos con distintos mecanismos antiagregante, especialmente IGP y tienopiridinas, no ha obtenido aún una respuesta concluyente, siendo estas combinaciones parte del tratamiento habitual en el SCASEST con o sin ICP, es decir, tanto si la estrategia es intervencionista como si es conservadora en cuanto a la realización de estudios invasivos.

Así, el estudio TARGET mostró que se producía una reducción de los eventos muerte o IAM al añadir clopidogrel a IGP y aspirina, siendo administrado para la colocación de *stent* de forma electiva o urgente [83]. Previamente, el estudio TOPSTAR comunicaba sus resultados, en los que se producía una disminución de la liberación de troponina con tirofiban asociado a clopidogrel y aspirina tras la realización de ICP programada merced a la disminución de fenómenos trombóticos provocados por la manipulación intracoronaria [84].

Sin embargo, diversos trabajos han mostrado resultados contradictorios frente a estos hallazgos previos, no obteniéndose ventajas de tratamientos

antiplaquetarios intensivos [85-87]. Además, estudios de laboratorio no han mostrado una mayor inhibición de la agregación plaquetaria cuando el clopidogrel es añadido al tirofiban [86].

La mayor parte de las UCICs de nuestro País, Europa y América del Norte no cuentan con laboratorios de hemodinámica en el propio centro en el que se encuentran. Sin embargo, en ellas ingresan un buen número de pacientes con SCASEST que deben ser trasladados a los centros de referencia correspondientes para la realización de AgfC e ICP si procede. Por este motivo, el hallazgo de la mejor combinación de antiplaquetarios y antitrombóticos sería una herramienta fundamental para trasladar a estos pacientes en la mejor situación, con una placa coronaria estable, especialmente en los supuestos de AgfC urgente. Además, la elección del momento adecuado para la realización del estudio angiográfico bajo el efecto de estos fármacos no está claramente definido, siendo este un elemento primordial para obtener el máximo beneficio con el menor riesgo posible, al establecer un protocolo definitivo de tratamiento del SCASEST.

Trabajos recientes muestran que la triple antiagregación con aspirina, clopidogrel y tirofiban no ha disminuido la aparición de complicaciones en la evolución clínica previa a la realización de la AgfC, aunque este aspecto debe ser analizado por series amplias y estudios randomizados, trabajos que no se han desarrollado hasta la fecha [14, 88].

Por tanto, a tenor de la evidencia disponible, en el momento actual un aumento indiscriminado de la intensidad de antiagregación, sin estudios que confirmen la repercusión clínica, no está justificado para cualquier situación en el SCASEST, siendo necesario elegir el tratamiento antiplaquetario con una adecuada selección de los pacientes en función del riesgo de aparición de nuevos eventos isquémicos y de la estrategia intervencionista establecida.

Corolario: La eficacia y seguridad de la combinación de IGP y clopidogrel antes de la realización de la AgfC no está establecida plenamente. En la actualidad no existe evidencia del beneficio de la combinación IGP con tienopiridinas en la evolución precoz del SCASEST, en ausencia de intervencionismo coronario.

2.3. Tratamiento antitrombótico en el SCASEST

2.3.1. Heparina sódica (heparina no fraccionada)

La heparina sódica o heparina no fraccionada (HNF) fue el primer anticoagulante utilizado de forma generalizada en el SCA. La HNF es un inhibidor indirecto de la trombina, que actúa uniéndose a la antitrombina (AT). El complejo HNF-AT es capaz de inducir una inactivación rápida de la trombina, pero también de los factores de la coagulación IXa, Xa, XIa y, XIIa [89].

La HNF es un glicosaminoglicano, que contiene cadenas de polisacáridos de tamaño variable, estando presente la secuencia de alta afinidad en un tercio de las moléculas. Además, el efecto antitrombina del complejo HNF-AT sólo es ejercido por las moléculas compuestas por más de 18 sacáridos [90].

La administración de HNF en forma subcutánea tiene una baja biodisponibilidad, lo que obliga a emplear dosis más altas por esta vía de administración. Además, la unión de la HNF a diferentes proteínas plasmáticas (algunas de las cuales son reactantes de fase aguda) y a proteínas secretadas por las plaquetas (tales como el factor 4), son otros elementos que contribuyen a disminuir su biodisponibilidad y obligan a frecuentes controles para evaluar el efecto anticoagulante de la HNF. Estos

inconvenientes son solventados con la administración de bolos adicionales de HNF [90, 91].

La HNF tiene una capacidad reducida para inactivar la trombina unida a fibrina así como al factor Xa unido a plaquetas activadas en un trombo, por lo que el trombo pudiera continuar creciendo durante el tratamiento anticoagulante [92].

La HNF es eliminada a través de recaptación celular, eliminación que varía inversamente a la dosis administrada [93].

Control de la anticoagulación

El control del tratamiento con HNF se realiza mediante el tiempo de cefalina o tiempo de tromboplastina parcial activad (TTPa), que se correlaciona con los niveles de heparina. El rango terapéutico se encuentra cuando se alcanza un valor equivalente a 1,5 a 2,5 veces el tiempo control de TTPa del laboratorio, que se corresponde con unos niveles de heparina de 0,3 a 0,7 U por ml según la prueba antifactor X, y con 0,2 a 0,4 U por ml según la prueba de titulación de protamina [94].

Forma de empleo

La Tabla 5 muestra una recomendación de administración de HNF intravenosa en perfusión continua para obtener los TTPa óptimos en función de los resultados de los estudios de coagulación realizados [95].

El objetivo es conseguir los niveles adecuados de anticoagulación (1,5 a 2,5 veces el tiempo control de TTPa) en las primeras 24 horas de tratamiento. Para obtener este nivel de anticoagulación, deben realizarse determinaciones de TTPa cada 4 a 6 horas durante las primeras 24 horas, hasta alcanzar el nivel deseado. Posteriormente, el TTPa se medirá una vez al día [96].

Tabla 5. Dosificación de HNF.

TTPa	Dosis (U) de HNF administrada
Dosis inicial	80 U/kg en bolo, seguido de 18 U/Kg/h iv
TTPa < 35 segs (<1,2 X control)	80 U/Kg en bolo y aumentar el ritmo de perfusión en 4 U/Kg/h iv
TTPa 35-45 segs (1,2-1,5 X control)	40 U/Kg en bolo y aumentar el ritmo de perfusión en 2 U/Kg/h iv
TTPa 46-70 segs (1,5-2,3 X control)	Sin cambios
TTPa 71-90 segs (2,3-3 X control)	Disminuir el ritmo de perfusión en 2 U/Kg/h
TTPa > 90 segs (>3 X control)	Detener la perfusión 1 h y luego disminuirla en 3 U/Kg/h

U: Unidades; Kg: Kilogramo; h: hora

El fenómeno de resistencia a la HNF consiste en la necesidad de dosis muy elevadas de la misma para alcanzar un rango terapéutico de TTPa. Este hecho está relacionado con un déficit de AT (la causa más frecuente), con el aumento de la eliminación de HNF, con un aumento de proteínas

que se unen a HNF y con el incremento de los niveles de fibrinógeno y factor VIII, así como con la interacción con varios medicamentos [97].

Complicaciones de la administración de HNF

La complicación más temida del tratamiento anticoagulante es la hemorragia, lo que sucede en el 0% al 7% de sujetos tratados, ocurriendo los sangrados mayores en el 1% al 3% de los pacientes en tratamiento con HNF [98]. El riesgo hemorrágico está relacionado con un TTPa por encima del rango terapéutico (especialmente si supera el doble del límite superior del rango terapéutico) y con las características clínicas del paciente. Estos factores de riesgo ligados al paciente son la cirugía o traumatismo recientes, antecedentes de úlcera péptica, neoplasias ocultas, enfermedad hepática, alteraciones de la homeostasis, edad superior a 65 años, sexo femenino y hemoglobina disminuida al ingreso [99]. El empleo concomitante de antiagregantes plaquetarios o fibrinolíticos también representa un aumento del riesgo hemorrágico.

La trombocitopenia inducida por heparina es un fenómeno autoinmune que ocurre transcurridos 5 a 10 días después de iniciar el tratamiento con HNF, si bien se han descrito casos ocurridos una vez finalizado el mismo. También se describe trombocitopenia precoz (la ocurrida en las primeras 12 horas tras iniciar HNF) en el 30% de los pacientes que han recibido este fármaco en los 3 meses anteriores. Pueden producirse fenómenos trombóticos venosos y arteriales (éstos menos frecuentes) hasta en el 50%

de pacientes con trombocitopenia inducida por HNF, en los 30 días siguientes a la detección de trombocitopenia [100]. Para resolver este problema es indispensable la suspensión del tratamiento con HNF y la retirada de los catéteres que puedan contenerla, iniciándose tratamiento anticoagulante con inhibidores directos de la trombina por el elevado riesgo trombótico de esta situación, hasta que las cifras de plaquetas se hayan recuperado. La detección de esta complicación requiere un recuento plaquetario cada 48 horas, al menos durante los primeros 14 días de tratamiento con HNF [101]. Otro efecto secundario de la HNF, la osteoporosis, se puede producir cuando ésta se administra por períodos de tiempo superiores a seis meses [102].

Reversión del efecto anticoagulante

Para la reversión urgente del efecto anticoagulante de la HNF se emplea el sulfato de protamina, en infusión lenta intravenosa (no más de 20 mg por minuto, y no más de 50 mg totales, en 10 minutos). La dosis a infundir se calcula a razón de 1 mg de protamina por cada 100 U de HNF. Si el paciente ha recibido una perfusión continua de HNF se debe calcular la dosis total de la misma administrada en las últimas 2-2,5 horas [103].

La protamina es una proteína obtenida de esperma de pescado. Las reacciones alérgicas a protamina se producen preferentemente en pacientes alérgicos al pescado, en tratamiento con insulina, en aquellos

que han recibido previamente protamina y en pacientes vasectomizados [104].

Corolario: La HNF, siendo la primera utilizada como fármaco antitrombótico en el SCASEST, tiene una administración compleja y frecuentes efectos secundarios. Su empleo en la actualidad está siendo sustituido por otros fármacos con mejor perfil eficacia-seguridad.

2.3.2. Heparina de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son fragmentos despolimerizados de heparina que conservan actividad antifactor Xa, con pesos moleculares de 2.000 a 9.000 daltons. Su actividad frente a la trombina es menor que la de la HNF. Tienen una afinidad disminuida por las proteínas plasmáticas y baja degradación celular, por lo que su biodisponibilidad es elevada y su eliminación dosis dependiente. Las HBPM son eliminadas fundamentalmente por excreción renal [105].

Control de la anticoagulación con las HBPM

La monitorización del nivel de anticoagulación no es necesaria, en general, con las HBPM ya que sus niveles son predecibles con la administración subcutánea. Sin embargo, se recomienda la determinación de los niveles de actividad antifactor Xa en determinadas situaciones, como son el embarazo, la obesidad mórbida y la insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/minuto [103]. En el caso de utilizar **enoxaparina** o **nadroparina** el objetivo es mantener la actividad antifactor Xa en niveles entre 0,6 a 1,0 U por ml, 4 horas después de su administración, cuando ésta se hace cada 12 horas en pacientes tratados por tromboembolismo venoso; cuando se administran una vez al día, la actividad antifactor Xa medida debe ser mayor de 1.0 para la enoxaparina,

1.3 para la nadroparina, 0,85 para **tinzaparina** y 1,05 para **dalteparina** [102].

Forma de empleo

El empleo habitual para las HBPM se realiza mediante la vía subcutánea. La enoxaparina puede administrarse en dosis intravenosas únicas (30 mg) al comienzo del tratamiento, cuando se asocia al uso de fibrinolíticos para el tratamiento del IAM [102].

Si bien la forma habitual de administración de dosis anticoagulantes es repartir la dosis diaria en dos veces, en la actualidad se está evaluando la posibilidad de dosis única de HBPM para el tratamiento del tromboembolismo venoso [106].

Algunas características de las HBPM comercialmente disponibles se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Características de las distintas HBPM.

HBPM	Nombre comercial	Razón antiXa/IIa	Vida media (minutos)	Dosificación repartida	Dosificación única diaria
Enoxaparina	Clexane®	3.9/1	154	1 mg/Kg/12h	1.5 mg/Kg/24h
Dalteparina	Fragmín®	2/1	129	120 UI/Kg/12 h	200 UI/Kg/24h
Tinzaparina	Innohep®	1.9/1	111	175 UI/Kg/12 h	_____
Nadroparina	Fraxiparina®	3.6/1	147	85.5 UI/Kg/12 h	171 UI/Kg/24 h
Bemiparina	Ibor®	8.0/1	246	120 UI/Kg/12h	_____

UI: Unidades Internacionales

Las diversas HBPM son diferentes farmacológicamente entre sí, lo que resulta en diferente relación en la actividad antifactor Xa/antifactor IIa. La transcendencia clínica de estas diferencias no ha sido esclarecida.

Complicaciones de la administración de HBPM

El riesgo hemorrágico de las HBPM no está aumentado con respecto a la HNF en pacientes con síndrome coronario agudo ni en otros procesos. Los eventos hemorrágicos mortales ocurren en el 0 a 0,8% de pacientes y los sangrados mayores pueden llegar al 3% cuando se emplea HBPM [98, 107].

La trombocitopenia relacionada con HBPM tiene una frecuencia diez veces inferior a la ocurrida con HNF. Sin embargo, una vez que se generan anticuerpos frente a HNF existe una gran reactividad cruzada, por lo que la HNF no puede sustituirse por HBPM. La osteoporosis es menos frecuente con HBPM que con HNF [108, 109].

Reversión del efecto anticoagulante

La protamina no revierte completamente la actividad antifactor Xa de las HBPM, produciendo un 60% a 75% de neutralización del efecto. Sin embargo, cuando se produce una hemorragia debe administrarse 1 mg de sulfato de protamina por cada 100 U antiXa de HBPM, que puede seguirse de otra dosis de 0,5 mg por cada 100 U antiXa si está aumentado el TTPa.

Estas dosis pueden reducirse si la HBPM ha sido administrada más de 8 horas antes de producirse el sangrado [97].

Empleo de HBPM en el SCASEST

En el año 2003 los primeros estudios observacionales del tratamiento con enoxaparina en pacientes con SCASEST y sometidos a ICP en su mayoría, apuntaron a la seguridad de aquella en este procedimiento, incluso cuando se asociaba a la administración de IGP [110]. Estos hallazgos se confirman ese mismo año mediante la publicación del estudio randomizado INTERACT, en el que se comparan eficacia y seguridad de enoxaparina frente a HNF asociadas ambas a eptifibatide, resultando en una disminución de eventos isquémicos y muerte en los pacientes tratados con enoxaparina, así como en la frecuencia de hemorragias mayores [111]. La asociación en distintos trabajos de enoxaparina a tirofibrán, aspirina y clopidogrel, incluso en procedimientos de ICP ha mostrado similares resultados cuando se compara frente a HNF [112-114].

Finalmente, en el año 2004 Petersen *et al.* publican una revisión sistemática que comprende los trabajos ESSENCE, TIMI 11B, A to Z, ACUTE II y SYNERGY, incluyendo en total a casi 22.000 pacientes con el diagnóstico de SCASEST [112-116]. Este trabajo define la variable de eficacia como la aparición de muerte o la combinación de muerte o IAM a los 30 días de seguimiento. La variable de seguridad es considerada como la existencia de sangrado mayor o la necesidad de transfusión durante el

seguimiento. La conclusión final de los autores es que existe una reducción en la variable combinada de muerte o IAM en los pacientes tratados con enoxaparina comparada con HNF, sin existir diferencias en sangrados mayores o transfusiones a los 7 días [107].

Con resultados publicados con anterioridad a los que se refieren a enoxaparina, nadroparina y dalteparina también han demostrado una eficacia y seguridad similares a la HNF cuando se emplean en el SCASEST [117, 118].

La más reciente revisión al respecto procedente de la Biblioteca Cochrane, publicada en 2007, al comparar HNF y HBPM en el tratamiento del SCASEST concluyó que ambas presentan un riesgo similar de mortalidad, angina recurrente y hemorragias graves o leves pero que la HBPM se asocia un menor riesgo de IAM, revascularización y trombocitopenia [119].

Empleo de HBPM en el SCACEST

La publicación del estudio denominado ASSENT-3 en el año 2001 inició la aparición de resultados que describían el uso concomitante de HBPM y fibrinolíticos en el IAM. En este trabajo, la mayor eficacia para prevenir eventos isquémicos en el IAM sometido a fibrinólisis fue para los grupos de pacientes tratados con HBPM o abciximab frente al tratado con HNF

exclusivamente, si bien se produjo un aumento de episodios hemorrágicos y trombocitopenia en el grupo tratado con abciximab [78].

Similares hallazgos se obtuvieron en el estudio denominado TIMI 25, en el que el empleo de enoxaparina comparado con HNF en pacientes con IAM que recibieron fibrinólisis se asoció a una reducción en las complicaciones isquémicas, con un aumento de las complicaciones hemorrágicas y un beneficio clínico neto a favor del empleo de HBPM (OR 0,86, IC 95% 0,80 –0,93, $p < 0,001$) [120].

Los resultados de estos trabajos condujeron a la incorporación de la enoxaparina al tratamiento del SCACEST mediante administración intravenosa y subcutánea, en pacientes tratados mediante fibrinólisis o ICP, como indicación clase I, en las guías de actuación publicadas recientemente por la ACC/AHA [1].

<p>Corolario: La HBPM tiene un mejor perfil eficacia-seguridad que la HNF para el tratamiento de los SCAs, en combinación con antiagregantes y fibrinolíticos.</p>

2.3.3. Fondaparinux

El fondaparinux es un pentasacárido cuyo efecto anticoagulante está mediado por su actividad antifactor Xa [121]. Su empleo por vía subcutánea ha sido evaluado para la profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) tras la colocación de prótesis total de cadera, fractura de cadera, prótesis de rodilla, y cirugía abdominal, siendo tan eficaz como la enoxaparina o la dalteparina para este fin [122, 123]. De la misma forma, su empleo ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la TVP y el tromboembolismo pulmonar (TEP), usado conjuntamente con warfarina, durante al menos 5 días, y hasta que el INR alcanza un valor de 2 a 3 [124, 125]. La dosis para la prevención de la TVP es 2,5 mg subcutáneos al día, comenzados 6 horas después de la cirugía. En la TVP o TEP se recomiendan dosis de 5, 7,5 y 10 mg al día, subcutáneos, para peso menor de 50, 50 a 100 y mayor de 100 Kg., respectivamente.

El fondaparinux no produce trombocitopenia, siendo una buena alternativa en caso que ésta haya sido inducida por heparinas. Su empleo no se recomienda en casos de trombocitopenia <100.000 plaquetas/ml, aclaramiento de creatinina <30 ml/minuto, tendencia hemorrágica o peso menor de 50 Kg.

El empleo del fondaparinux en el tratamiento del SCA se ha introducido tras la publicación de investigaciones más recientes. El estudio OASIS-5

comparó enoxaparina frente a fondaparinux en el SCA (incluyendo SCASEST y SCACEST), en pacientes mayores de 60 años. En un seguimiento a nueve días, el fondaparinux presentó una eficacia similar a la de la enoxaparina para reducir los eventos isquémicos (muerte, IAM o isquemia refractaria), si bien disminuyó la aparición de hemorragias mayores (OR 0,52, IC 95% 0,44–0,61, $p < 0,001$) [126]. Este trabajo incide especialmente en el problema de la anticoagulación con antitrombóticos distintos de la HNF en pacientes de edad intermedia-avanzada, mostrando en los mismos un aumento en la frecuencia de complicaciones hemorrágicas mayores en los sometidos a tratamiento con enoxaparina. De otra parte, evalúa los eventos isquémicos producidos en los primeros días de evolución, con una tendencia estadísticamente significativa que se mantiene hasta los 180 días a favor del tratamiento con fondaparinux, tanto en estrategias de ICP precoz como en estrategias conservadoras. Los resultados del estudio OASIS-6 apuntan también a la utilidad de fondaparinux en el SCACEST, mostrando una disminución significativa de reinfarto (ReIAM) y muerte a los 30 días con el empleo de fondaparinux [127, 128].

El fondaparinux tiene una indicación como tratamiento anticoagulante en el SCASEST de grado similar a la enoxaparina, si bien es preferible a ésta si el riesgo hemorrágico es significativo, tal y como recomiendan las guías en vigor publicadas por la ESC [2].

En el caso de la realización de ICP a pacientes que reciben fondaparinux es necesario administrar bolos adicionales de HNF durante el procedimiento debido al riesgo de trombosis del catéter en los pacientes tratados con este antitrombótico [2].

Corolario: Fondaparinux ofrece una alternativa a enoxaparina y HNF en el SCA, con mejor perfil de seguridad, que debe ser evaluada en combinación con los distintos tratamientos antiplaquetarios.

2.3.4. Bivalirudina

La bivalirudina es un derivado de la hirudina, cuyo uso ha sido aprobado para procedimientos de revascularización coronaria percutánea en los que se administran IGP, mostrando una eficacia similar a la HNF, con menor frecuencia de eventos hemorrágicos [129, 130]. Su empleo está recomendado como alternativa a otros antitrombóticos en la actualización de las guías del SCASEST publicadas por la ESC [2].

La bivalirudina se emplea como un bolo intravenoso de 0,1 mg/kg e infusión continua de 0,25 mg/kg/h. Son necesarios bolos intravenosos adicionales de 0,5 mg/kg e infusión aumentada a 1,75 mg/kg/h antes de la ICP. La velocidad de infusión, pero no el bolo, debe reducirse cuando el aclaramiento de creatinina sea menor de 30 ml/min. Su uso puede asociarse al de un IGP.

La bivalirudina es eliminada de la circulación mediante hemodiálisis.

Corolario: La bivalirudina es una alternativa como tratamiento antitrombótico en el SCASEST, especialmente para procedimientos de ICP.

2.4. Antiagregantes plaquetarios e intervencionismo coronario en el SCASEST

2.4.1. Intervencionismo coronario percutáneo

La estrategia que combina fármacos antiagregantes y antitrombóticos con la ICP ha sido evaluada en distintos trabajos publicados, siendo este el aspecto más debatido en los últimos años en el tratamiento del SCASEST. El momento más adecuado para la realización de la ICP tras haber iniciado el tratamiento mencionado es motivo actual de estudio e investigación con el objetivo de realizar el procedimiento de revascularización cuando la estabilidad de la placa sea máxima y los fenómenos trombóticos derivados de la manipulación intracoronaria y fragmentos de trombo puedan minimizarse. De esta forma, el debate se encuentra entre las estrategias con intervencionismo coronario precoz, definida como la realizada en las primeras 48-72 horas de evolución, para todos los pacientes con SCASEST de riesgo intermedio o alto, frente a una estrategia conservadora o selectiva en la que la AgfC se realiza a aquellos pacientes que presentan isquemia recurrente o complicaciones del SCA inicial.

En la actualidad existe suficiente consenso en la selección de pacientes con SCASEST que deben someterse a AgfC en 48 horas, debido al riesgo de evolución a SCACEST o muerte, consenso recogido en los documentos de la ESC (Tabla 7) [131].

Tabla 7. Características de los cuadros clínicos de pacientes con SCASEST de alto riesgo que deben someterse a AgfC en 48 horas [131].

Angina de reposo recurrente Cambios dinámicos del segmento ST con descenso $\geq 0,1$ mV o elevación transitoria (> 30 min.) $\geq 0,1$ mV Elevación de Tropl, TropT o CPK-MB Presencia de inestabilidad hemodinámica Presencia de taquicardia o fibrilación ventricular Angina postinfarto precoz Diabetes mellitas

La evidencia más reciente apunta hacia un empleo de los IGP en una estrategia de intervencionismo precoz en el SCASEST. No obstante, las complicaciones asociados a dicha estrategia contrabalancean sus beneficios.

Las ventajas de disponer de un laboratorio de hemodinámica en el mismo centro y de la revascularización mediante ICP precoz no aparecen de forma inequívoca en todos los trabajos publicados [75, 132]. El beneficio de la estrategia precoz no es patente hasta transcurrido al menos un año de la ICP debido al peso inicial de las complicaciones relacionados con el procedimiento [74, 133-134]. De otra parte, el retraso en la realización de la AgfC se asocia a un peor pronóstico, especialmente en pacientes con SCASEST de alto riesgo [135-139].

Corolario: Si bien el momento óptimo para la realización de AgfC no está claramente establecido, una estrategia invasiva en las primeras 72 horas en el SCASEST de alto riesgo, bajo la administración de distintos antiagregantes plaquetarios desde el momento del diagnóstico, es la más apropiada con los datos clínicos actuales.

2.4.2. *Stents* liberadores de fármacos

El empleo de *stents* liberadores de fármacos, también denominados farmacoactivos (liberadores de sirolimus, paclitaxel y más recientemente, everolimus y zotarolimus) emerge en el año 2002 con el propósito de disminuir las reestenosis de los *stents* metálicos convencionales, siendo su mecanismo de acción la inhibición de la hiperplasia de la íntima arterial. Este objetivo se alcanza siempre que se mantenga una doble antiagregación con aspirina y clopidogrel durante al menos un año, lo que impide su uso en pacientes con baja adherencia al tratamiento antiagregante o con alto riesgo de sangrado [140-143].

Los estudios que han comparado el empleo de sirolimus y paclitaxel no han determinado la superioridad de ninguno de ellos frente al otro para disminuir las reestenosis, que tienen, en cualquier caso, una baja incidencia del 2% a los tres años con este tipo de dispositivo [144-146]. Las diferencias clínicas de la colocación de los distintos *stents* acompañados de diferentes combinaciones de fármacos antiplaquetarios no ha sido estudiada hasta la fecha.

Corolario: La colocación de *stents* liberadores de fármacos altera la evolución a largo plazo de los pacientes sometidos a ICP. La influencia en el pronóstico inmediato no ha sido evaluada pero no parece suponer un factor determinante. Estos *stents* obligan a un grado de antiagregación más intenso y prolongado que en el caso de los *stents* convencionales.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

Dados los antecedentes para la estrategia antitrombótica a efectuar previamente a la realización de la AgfC en el SCASEST, establecemos la hipótesis de que existe ***diferencia, tanto en la efectividad como en la seguridad, en función de las distintas combinaciones de fármacos antiplaquetarios*** utilizados (aspirina con clopidogrel, aspirina con tirofiban o aspirina con clopidogrel y tirofiban), para la aparición de complicaciones durante la estancia en UCIC de los pacientes con este diagnóstico.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Con la hipótesis planteada, los objetivos del estudio son los siguientes:

- a. Evaluar la **efectividad** de las diferentes combinaciones de fármacos antiagregantes antiplaquetarios empleados en el tratamiento del SCASEST, para la aparición de eventos relacionados con la isquemia miocárdica y las complicaciones cardíacas observadas durante la estancia de ingreso inicial en UCIC del paciente.
- b. Evaluar la **seguridad** de estas combinaciones comparando la aparición de eventos hemorrágicos y trombopenia para las distintas combinaciones de antiagregantes antiplaquetarios.

5. PACIENTES Y MÉTODOS

5. PACIENTES Y MÉTODOS

5.1. Diseño

Se trata de un estudio observacional de cohortes retrospectivo (registro) multicéntrico cuya finalidad es evaluar en el SCASEST la efectividad y la seguridad de la estrategia terapéutica con triple antiagregación, administrada precozmente, frente a modalidades de doble antiagregación, durante el ingreso en la UCIC.

Se establecieron y compararon los siguientes grupos de tratamiento antiagregante:

Grupo A: aspirina + clopidogrel (doble antiagregación)

Grupo B: aspirina + tirofibán (doble antiagregación)

Grupo C: aspirina + clopidogrel + tirofibán (triple antiagregación)

Se comparó como IGP el tirofibán por ser el más utilizado en los centros sin laboratorio de hemodinámica, estando recomendado por las guías de actuación en el SCASEST el empleo de tirofibán o eptifibatide, salvo cuando la ICP es inminente o la anatomía coronaria es conocida y susceptible de revascularización percutánea, en cuyo caso serán de elección el abciximab o el eptifibatide [1, 2]. Se excluyeron, por tanto, los

pacientes que habían recibido inicialmente abciximab o eptifibatide como IGP.

5.2. Población del estudio

En este estudio se incluyeron pacientes con SCASEST ingresados en UCICs de hospitales públicos pertenecientes al Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM) y al resto de la red del sistema sanitario público en Castilla-La Mancha, a lo largo de los años 2006 y 2007.

Los pacientes incluidos cumplieron al menos alguno de los siguientes criterios de SCASEST:

- a.** Dolor torácico compatible con angor o equivalente anginoso.
- b.** Elevación significativa de alguno de los siguientes marcadores de daño miocárdico: CPK, Troplc o TropTc.
- c.** Cambios dinámicos en el ECG compatibles con isquemia miocárdica aguda consistentes en al menos alguno de los siguientes: descenso del segmento ST $\geq 0,1$ mV, ascenso transitorio del segmento ST $\geq 0,1$ mV (duración del ascenso menor de 20 minutos) o cambios en el eje o altura de la onda T.

Los pacientes dieron su consentimiento verbal o escrito para la incorporación de los datos clínicos necesarios al estudio, que en ningún

caso suponían datos de carácter personal que permitieran a terceros la identificación del paciente.

Protocolos de tratamiento

Los pacientes fueron tratados de acuerdo a los protocolos establecidos en cada UCIC, sin que la incorporación al estudio supusiera modificaciones o condicionamientos de los mismos. De forma resumida, las UCICs participantes tenían protocolos basados en las guías de actuación actualizadas en el momento de la recogida de datos [147]. Estas guías recomendaban para el SCASEST de alto riesgo la antiagregación con aspirina y clopidogrel y la realización de AgfC en las primeras 48 horas bajo tratamiento con IGP. Asimismo, recomendaban el tratamiento con anticoagulantes, betabloqueantes e hipolipemiantes. El empleo de nitratos se indicaba para el tratamiento del dolor torácico isquémico persistente, de la hipertensión arterial o del fallo ventricular izquierdo sin hipotensión.

La AgfC urgente se solicitó en caso de dolor torácico recurrente con descenso o ascenso del segmento ST ($\geq 0,1$ mV de modificación en dos derivaciones contiguas con respecto a la línea de base o a la posición del segmento ST en el paciente asintomático) una vez instaurado el tratamiento, fallo ventricular izquierdo (definido como la presencia de infiltrados alveolares o intersticiales bilaterales en la radiografía anteroposterior de tórax, no atribuibles a otras causas distintas del SCA) refractario al tratamiento, presencia de inestabilidad hemodinámica

(definida como la necesidad de utilizar fármacos vasoactivos para mantener una adecuada perfusión de órganos) o por la existencia de arritmias ventriculares relacionadas con nuevos episodios de isquemia miocárdica.

La más reciente actualización de estas guías de tratamiento, publicadas a finales del año 2007, con posterioridad a la recogida de datos, no modifica sustancialmente los protocolos de tratamiento, si bien introduce el empleo de nuevos fármacos anticoagulantes (fondaparinux, bivalirudina) no aprobados previamente para su empleo en el SCASEST [1, 2]. Además, prolongan el intervalo óptimo para la realización de AgfC a 72 horas desde el inicio del tratamiento intensivo.

Centros participantes

Las UCICs participantes lo hicieron tras propuesta del coordinador principal del estudio y autor de esta Tesis Doctoral, de forma voluntaria. En cada centro se eligió un coordinador responsable de incorporar los datos al registro y hacer un seguimiento de la calidad de los mismos. Se realizaron reuniones de los coordinadores para resolver discrepancias en la interpretación de las variables y homogeneizar criterios y definiciones. El investigador principal, autor de esta Tesis Doctoral, realizó un seguimiento de los datos incorporados al registro, para aclarar los contradictorios o incompletos, poniéndose en comunicación con el resto de coordinadores en cada centro cuando fue necesario.

Fueron excluidos los centros que rehusaron participar en el estudio tras la propuesta (1 centro), y aquellos en los que el Servicio de Medicina Intensiva no es responsable de los enfermos con patología coronaria (1 centro).

Las UCICIs integrantes del estudio pertenecieron a los siguientes centros:

1. **Hospital General La Mancha-Centro** (Alcázar de San Juan), perteneciente al SESCAM
2. **Hospital Nta. Sra. del Prado** (Talavera de la Reina), perteneciente al SESCAM
3. **Hospital Virgen de la Luz** (Cuenca), perteneciente al SESCAM
4. **Hospital Virgen de la Salud** (Toledo), perteneciente al SESCAM.
5. **Hospital de Hellín** (Hellín), perteneciente al SESCAM
6. **Hospital de Sta. Bárbara** (Puertollano), perteneciente al SESCAM
7. **Hospital Provincial de la Misericordia** (Toledo), perteneciente a la Diputación Provincial de Toledo
8. **Hospital General Universitario de Guadalajara** (Guadalajara), perteneciente al SESCAM.

Dos de los hospitales a los que pertenecen las UCICs disponen de laboratorio de hemodinámica (Hospital Virgen de la Salud de Toledo y Hospital General Universitario de Guadalajara) y otro tiene su laboratorio de referencia en la misma ciudad (Hospital Provincial de la Misericordia de

Toledo); los demás tienen distintos centros de referencia para la realización de AgfC, localizados a distancias que oscilan entre los 41 y 135 Km.

5.3. Variables a estudio

Las variables indicadas a continuación se recogen en la base de datos que sirve como herramienta al registro de pacientes:

a. Sociodemográficas: edad y sexo.

b. Antecedentes personales: factores de riesgo de padecer enfermedad coronaria, tratamientos previos relacionados con el SCA, episodios de isquemia miocárdica e intervenciones de revascularización coronaria.

c. Criterios de SCASEST: criterios electrocardiográficos, marcadores de daño miocárdico y escalas de riesgo coronario.

Se definió como descenso o ascenso del segmento ST a aquellas desviaciones del mismo con respecto a la línea base de al menos 0,1 mV en 2 ó más derivaciones contiguas o con respecto a la posición del segmento ST en el paciente asintomático. Se identificaron los segmentos cardíacos más probablemente afectados en función de los hallazgos. Los segmentos fueron clasificados por criterios electrocardiográficos convencionales en inferior, posterior, anterior, septal, lateral y ventrículo

derecho, realizándose el diagnóstico por parte del médico responsable del enfermo.

Se comunicaron los valores de troponina considerados significativos para necrosis miocárdica según el rango de corte de cada laboratorio en cada centro participante. El valor de CPK considerado significativo fue aquel por encima del doble del límite superior del laboratorio correspondiente.

Se utilizó como escala de riesgo de sufrir nuevos eventos coronarios la escala de *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) [148]. Esta escala, elaborada con los estudios TIMI 11B y Essence [116, 149], predice el riesgo de muerte y de eventos isquémicos en el SCASEST (muerte de cualquier causa, infarto de miocardio y revascularización urgente) en los primeros 14 días del episodio. La escala define como de bajo riesgo a una puntuación de 0 a 2, de riesgo intermedio de 3 a 4 y de riesgo alto de 5 a 7 puntos (Figura 5).

Figura 5. Escala de riesgo TIMI.

✓ 1 punto: Edad superior a 65 años	
✓ 1 punto: Al menos tres factores de riesgo de enfermedad cardiovascular de entre:	
Fumador activo	
Hipercolesterolemia	
Hipertensión arterial	
Historia familiar de enfermedad coronaria	
Diabetes	
✓ 1 punto: Historia previa de cardiopatía isquémica (IAM, ICP o cirugía)	
✓ 1 punto: Marcadores cardiacos elevados	
✓ 1 punto: Desviación del segmento ST	
✓ 1 punto: Uso de aspirina en los 7 días previos	
✓ 1 punto: Dos o más episodios de angor de reposo en las últimas 24 horas	

Riesgo	
Alto	5-7 puntos
Medio	3-4 “
Baio	1-2 “

d. Intervalos de tiempo: tiempo transcurrido desde el inicio de angina hasta el comienzo del tratamiento intensivo.

e. Tratamientos médicos en la UCIC: antiagregantes, anticoagulantes, medicación antiisquémica, hipolipemiantes, antiarrítmicos y fibrinolíticos (cuando fueron administrados en las 48 horas previas al episodio de SCASEST actual).

Se consideró que se habían administrado betabloqueantes cuando se hubieran suministrado al menos dos dosis en las primeras 48 horas, para excluir a los pacientes a los que se les retiraba precozmente por intolerancia a los mismos.

f. Evolución clínica en la UCIC: aparición de nuevos episodios de isquemia miocárdica, complicaciones asociadas al episodio (cambios en el ECG, arritmias, fallo ventricular, muerte), realización de estudios no invasivos y tiempo de estancia en la UCIC. Se definió como reinfarto (ReIAM) a la reelevación de marcadores de daño miocárdico una vez que ya se encontraban en descenso.

h. Procedimientos de AgfC e ICP: Realización o no de AgfC e intervalos de tiempo transcurridos hasta la misma.

5.4. Variable desenlace principal

Se definió desenlace principal como el evento combinado de la aparición de nuevos episodios de angor con cambios en el ECG, ReIAM o muerte durante la estancia del paciente en la UCIC en el ingreso del episodio de SCASEST.

5.5. Variable desenlaces secundarios

Se consideraron desenlaces secundarios la aparición de cualquiera de las siguientes complicaciones relacionadas con la isquemia miocárdica: angor sin cambios en el ECG, fallo ventricular izquierdo, shock cardiogénico o arritmias.

Para el análisis las taquicardias fueron divididas en taquiarritmias y bradiarritmias. En las taquiarritmias se diferenció el grupo de taquicardias supraventriculares (TSV), que incluyó bajo el término también a la fibrilación auricular, y el de taquiarritmias ventriculares (TV), que comprendió las taquicardias ventriculares y la fibrilación ventricular.

5.6. Variable de seguridad

Se evaluó una variable de seguridad definida como la aparición de hemorragias graves o trombopenia. Se definieron como hemorragias graves aquellas con disminución de la hemoglobina mayor o igual a 5 gr/dl, las que requiriesen cirugía o transfusión de 2 ó más concentrados de hematíes, las retroperitoneales o las intracraneales, modificando la escala de TIMI de sangrado, que se tomó como referencia [150]. Se definió como trombopenia la disminución del recuento plaquetario durante el tratamiento en UCIC por debajo de 100.000 plaquetas/mm³.

5.7. Recogida de datos

Para la recogida de datos se elaboró el registro de SCASEST denominado **VITRUVIO** (eValuación del **T**Ratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en **U**nidades de cuidados intensi**V**os y coronari**O**s). Los datos fueron grabados en el registro VITRUVIO por el coordinador de cada hospital, mediante una base de datos, con claves de acceso personales para cada investigador, centralizada y coordinada por el autor de esta Tesis.

La base de datos para el registro fue realizada con el programa informático Microsoft Access 2003® (Figura 6). Los casos de cada centro

participante fueron incorporados con periodicidad mensual a la base de datos centralizada.

Figura 6. Base de datos del registro VITRUVIO.

Registro SCASEST - [Principal : Formulario]

Archivo Edición Ver Insertar Formato Registros Herramientas Ventana

Tahoma 8

Registro regional de SCASEST
Sociedad de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias de Castilla-La Mancha V.2

Nº Caso: 815 Nº Historia: XXXXXXXX
Iniciales: XXX Centro: La Mancha-Centro
Edad: 57 Fecha episodio: 22/02/2007
Sexo: Hombre

Listado pacientes Ver ficha Finalizar

Valoración Ingreso Riesgo Cardiovascular Tratamientos previos Criterios SCASEST Tratamiento en UCI Evolución UCI Evolución planta Complicaciones hemorrágicas Cateterismo Seguimiento

Antitrombóticos
IGP IIb/IIIa: Eptifibatide
Duración tto IGP (horas): 0
Tienopiridina: Clopidogrel
☒ AAS
DHPMs: Enoxaparina
☐ Heparina sódica

Nitratos
☒ NTG iv
☒ NTG oral/transderm

Antiisquémicos
Betabloqueantes: Atenolol
Antagonistas Ca: No
IECA: No
ARA 2: No
(Marcar si se han administrado al menos 2 dosis de una medicación en las primeras 48 h, considerando una dosis la impregnación con betabloqueantes iv inicial, si se produjera)

Otros
☒ Estatinas
☐ Antiarrítmicos (distintos de los anteriores)

Registro: 667 de 663

5.8. Análisis estadístico

Estadística descriptiva: Se presentan los resultados utilizando frecuencias absolutas y porcentajes si se trata de variables medidas de forma categórica y medias, mediana, máximo, mínimo y desviaciones estándar (DE) si son variables cuantitativas.

Estadística analítica: Para comprobar la homegeneidad de las variables registradas entre los distintos grupos de tratamiento se ha utilizado la prueba de la chi cuadrado o su equivalente no paramétrico la prueba exacta de Fisher si fuera preciso para aquellas variables medidas de forma categórica y la prueba de análisis de la varianza (ANOVA) para un factor si la variable fuese cuantitativa , utilizando la prueba “*post hoc*” de Bonferroni para comprobar la diferencia entre grupos.

Para evaluar la asociación entre los diferentes grupos de tratamiento y las variables desenlace tanto de efectividad como de seguridad se ha utilizado la prueba de chi cuadrado. Con la finalidad de comprobar el efecto real del grupo tratamiento en las variables desenlace con significación estadística, se realizó una exploración de las variables del registro que resultaron no homogéneas entre los grupos de tratamiento utilizando las pruebas estadísticas anteriormente descritas, seleccionando aquellas con significación estadística y relevancia clínica. Con dichas variables seleccionadas junto con la variable grupos de tratamiento se realizó una regresión logística univariante para posteriormente ajustarlo mediante un modelo multivariante presentando los resultados con sus *odds ratio* (OR) y sus correspondientes intervalos de confianza 95% (IC 95%).

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete informático SPSS® 15.0 para Windows® (IBM® Corporation, Nueva York, Estados Unidos).

5.9. Aspectos ético-legales

Esta investigación se ha llevado respetando los principios ético-legales, tanto nacionales como internacionales en materia de investigación con seres humanos.

A todos los pacientes incluidos en el registro se les solicitó su consentimiento para que sus datos fueran incluidos en este registro y que fueran utilizados para posteriores investigaciones siempre con la garantía del principio de confidencialidad, cumpliendo la legislación de nuestro país en materia de protección de datos.

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General La Mancha-Centro aprobó la realización del estudio, acordándose por parte del mismo que la aprobación era extensible a los centros participantes al formar parte todos ellos de la red pública del sistema sanitario del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (Apéndice I).

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Pacientes incluidos y excluidos

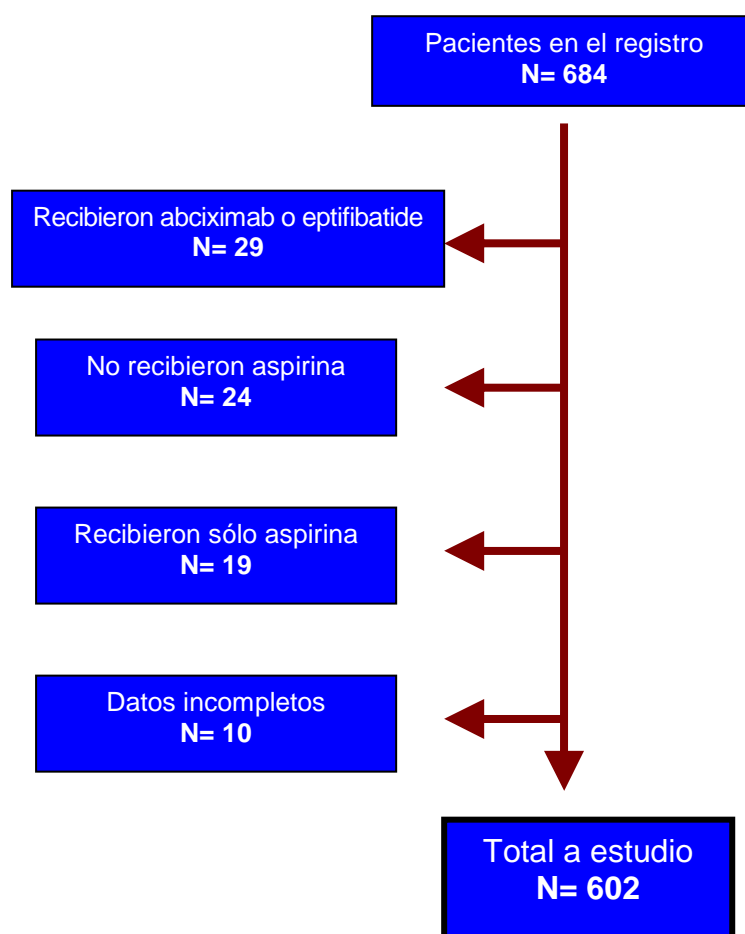
Un total de 684 pacientes con SCASEST fueron incluidos en la base de datos. Se excluyeron del análisis estadístico los casos en los que se utilizó eptifibatide o abciximab como IGP (29 casos, 4,2%), aquellos en los que no se había administrado aspirina (24 casos, 3,5%), aquellos en los que sólo se había administrado aspirina como antiagregante (19 casos, 2,7%) y los casos en los que no se registró el tratamiento antiagregante (10 casos, 1,4%), quedando un total de 602 pacientes para el estudio (Figura 7).

De entre los casos incluidos en el análisis estadístico, la mayoría (50%) pertenecieron al grupo C de tratamiento (triple antiagregación). Los otros dos grupos se repartieron en una proporción parecida. La Tabla 8 muestra el número de casos en cada grupo de tratamiento.

Tabla 8. Casos por grupos de tratamiento.

Grupo de tratamiento	N	% sobre total de pacientes
Grupo A	162	26,9
Grupo B	139	23,1
Grupo C	301	50

Figura 7. Diagrama de flujo de la selección de pacientes.



6.2. Descripción grupos

6.2.1. Variables demográficas

La **distribución por sexos** (Tabla 9) de los casos fue 421 (70%) hombres y 181 (30%) mujeres (razón hombre/mujer, 2,33). No hubo diferencias de sexos en cuanto a la inclusión en cada grupo de tratamiento.

La media de **edad** (Tabla 9) fue $66,6 \pm 11,61$ años (máxima 89, mínimo 32). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad entre los grupos A y B de tratamiento tras la corrección de Bonferroni ($p= 0,002$).

Tabla 9. Distribución por grupos de tratamiento, sexo y edad.

Variable	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Valor de p
Sexo, N (%)				
Hombre	117 (72,2)	99 (71,2)	205 (68,3)	0,645
Mujer	45 (27,8)	40 (28,8)	96 (31,7)	
Edad				
Media ± DE	68,55 ±11,87	63,96 ±10,86	66,74 ±11,61	0,003

6.2.2. Procedencia de los pacientes

Los centros de procedencia de los pacientes (identificados los centros por un código alfanumérico) según los grupos de tratamiento y el número de pacientes incluidos en el estudio se describen en la Tabla 10.

El 70,6% de los pacientes fue incluido por dos de los centros participantes. Dado que no se exigía un protocolo común de tratamiento ni aleatorización, los centros participantes presentaron diferencias significativas entre sí para los grupos de tratamiento definidos.

Tabla 10. Centro de procedencia de los pacientes y grupos de tratamiento por centro.

Centro N (%)	Grupo A N (%)	Grupo B N (%)	Grupo C N (%)	Valor de p
C1 250 (41,5)	19 (7,6)	117 (46,8)	114 (45,6)	< 0,001
C2 175 (29,1)	22 (12,6)	3 (1,7)	150 (85,7)	
C7 39 (6,5)	19 (48,7)	13 (33,3)	7 (17,9)	
C4 37 (6,1)	17 (45,9)	5 (13,5)	15 (40,5)	
C8 35 (5,8)	35 (100)	0	0	
C5 34 (5,6)	21 (61,8)	1 (2,9)	12 (35,3)	
C6* 18 (3)	18 (100)	0	0	
C3 14 (2,3)	11 (78,6)	0	3 (21,4)	
Total 602 (100)				

* Centros con laboratorio de hemodinámica in situ.

6.2.3. Tiempo de estancia en la UCIC

La estancia media de los pacientes en la UCIC fue $65,9 \pm 79,1$ horas. Por grupos, la estancia media fue $60,7 \pm 44,3$ horas para el Grupo A, $76,4 \pm 141,6$ para el Grupo B y $63,9 \pm 46,9$ para el Grupo C. No existieron diferencias entre las estancias de los grupos de tratamiento ($p= 0,189$)

6.2.4. Intervalo síntomas-tratamiento intensivo

El tiempo medio transcurrido desde el inicio de los síntomas del caso hasta recibir tratamiento intensivo en la UCIC fue $8,7 \pm 14,2$ horas. Este

intervalo fue de $9,2 \pm 13,6$ horas para el Grupo A, $7,5 \pm 8,5$ para el Grupo B y $8,7 \pm 16,5$ para el Grupo C, sin diferencias entre los grupos de tratamiento ($p= 0,678$).

6.2.5. Factores de riesgo para enfermedad coronaria

Se produjeron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para los antecedentes de hipercolesterolemia ($p= 0,008$), ICP ($p= 0,036$) y ACV isquémico ($p= 0,01$), todos ellos menos frecuentes en el grupo B. Los factores de riesgo para enfermedad coronaria se recogen en la Tabla 11.

Tabla 11. Factores de riesgo cardiovascular.

Factores de riesgo	Grupo A N (%)	Grupo B N (%)	Grupo C N (%)	Valor de p
Hipertensión arterial	107 (66)	78 (56,1)	181 (60,1)	0,201
Hipercolesterolemia	67 (41,4)	36 (25,9)	120 (39,9)	0,008
Diabetes mellitus	63 (38,9)	45 (32,4)	105 (34,9)	0,483
Tabaquismo	55 (34)	46 (33,1)	111 (36,9)	0,687
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica	12 (7,4)	11 (7,9)	23 (7,6)	0,987
IAM	35 (21,6)	34 (24,5)	74 (24,6)	0,753
Angor estable	24 (14,8)	21 (15,1)	51 (16,9)	0,798
ICP	22 (13,6)	8 (5,8)	42 (14)	0,036
Injerto aortocoronario	9 (5,6)	3 (2,2)	13 (4,3)	0,331
ACV isquémico	15 (9,3)	3 (2,2)	12 (4)	0,01
ACV hemorrágico	2 (1,2)	0	0	-

ACV: accidente cerebrovascular

6.2.6. Tratamientos previos al ingreso en la UCIC

Los tratamientos previos al ingreso en la UCIC se describen en la Tabla 12.

Tabla 12. Tratamientos previos al ingreso.

Tratamiento	Grupo A N (%)	Grupo B N (%)	Grupo C N (%)	Valor de p
Antiagregantes				
Aspirina	87 (53,7)	51 (36,7)	89 (29,6)	< 0,001
Clopidogrel	32 (19,8)	4 (2,9)	50 (16,6)	< 0,001
Triflusal	2 (1,2)	3 (2,2)	6 (2)	0,799
Ticlopidina	2 (1,2)	1 (0,7)	1 (0,3)	0,52
Antiisquémicos				
Nitratos	3 (20,4)	34 (24,5)	58 (19,3)	0,454
Betabloqueantes	39 (24,1)	30 (21,6)	59 (19,6)	0,53
Calcioantagonistas	29 (17,9)	23 (16,5)	49 (16,3)	0,902
Inhibidores renina-angiotensina-aldosterona				
IECA	43 (26,5)	24 (17,3)	62 (20,6)	0,131
ARA II	16 (9,9)	8 (5,8)	39 (13)	0,069
Antiarrítmicos				
Digoxina	10 (6,2)	0	1 (0,3)	< 0,001
Otros	6 (3,7)	2 (1,4)	2 (0,7)	0,05
Otros fármacos				
Estatinas	53 (32,7)	16 (11,5)	80 (26,6)	< 0,001
Dicumarol	16 (9,9)	1 (0,7)	3 (1)	< 0,001

IECA: inhibidor enzima convertidor angiotensina;
ARA II: antagonistas receptor angiotensina II

Se produjeron diferencias significativas en los tratamientos previos con antiagregantes recibidos por los pacientes. El tratamiento con aspirina fue menos frecuente en el Grupo C ($p < 0,001$) y el clopidogrel formaba parte del tratamiento con menor frecuencia en el B ($p < 0,01$). La digoxina fue administrada más frecuentemente de forma significativa en el Grupo A ($p < 0,001$), lo que también ocurrió con otros antiarrítmicos ($p = 0,05$). El dicumarol y las estatinas fueron un tratamiento previo menos frecuente en el Grupo B de forma significativa ($p < 0,001$ en ambos casos).

6.2.7. Criterios de SCASEST

Marcadores bioquímicos de daño miocárdico

Los resultados obtenidos con los marcadores cardiacos utilizados para el diagnóstico de SCASEST se encuentran descritos en la Tabla 13. En 102 pacientes (16,9%) no se produjo elevación de marcadores de daño miocárdico. No hubo diferencias en la presencia de Troponina elevada entre los grupos pero sí la hubo para la elevación de CPK, más frecuente en el grupo B de forma significativa.

Tabla 13. Marcadores de daño miocárdico.

Marcadores elevados	Grupo A N (%)	Grupo B N (%)	Grupo C N (%)	Valor de p
Troponina	134 (83,2)	107 (78,1)	255 (85)	0,204
CPK	62 (38,3)	72 (51,8)	121 (40,2)	0,034

CPK: Creatinfosfoquinasa

Datos electrocardiográficos

Los cambios en el ECG por grupo de tratamiento se describen en la Tabla 14. No se produjo ningún dato en el ECG para el diagnóstico de SCASEST en 196 pacientes (32,55%). El Grupo B presentó una menor frecuencia en los distintos tipos de cambios electrocardiográficos compatibles con isquemia miocárdica, siendo el grupo que con mayor frecuencia presentó ausencia de cambios en el ECG, de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabla 14. Alteraciones en el ECG por grupo de tratamiento.

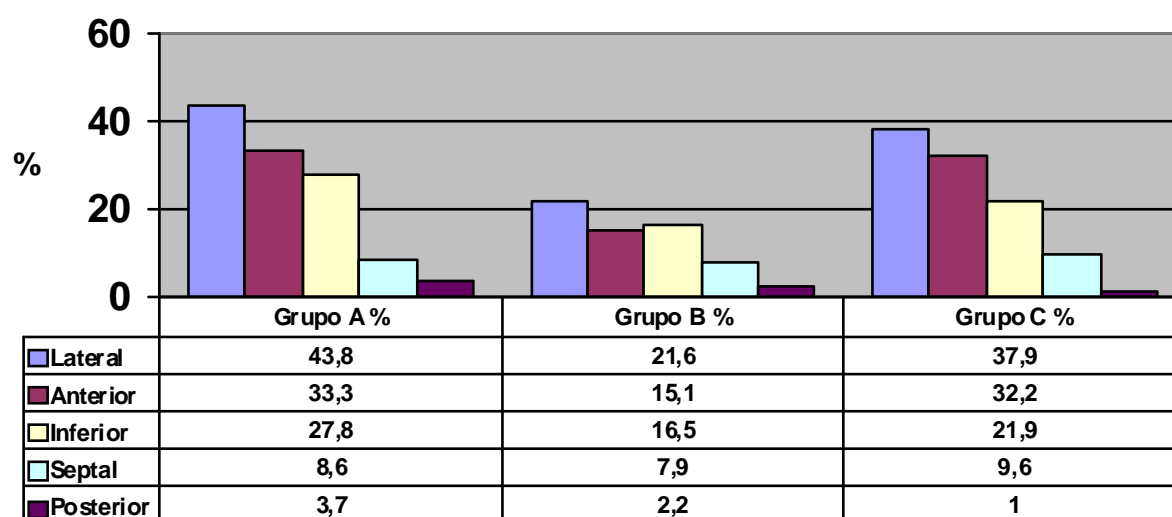
Cambios en ECG	Grupo A N(%)	Grupo B N (%)	Grupo C N (%)	Valor de p
Descenso ST	143 (47,5)	49 (35,3)	88 (54,3)	0,004
Ascenso transitorio ST	26 (8,6)	15 (10,8)	21 (13)	0,336
Cambio onda T	115 (38,2)	23 (16,5)	79 (48,8)	< 0,001
Sin cambios	30 (18,5)	78 (56,1)	88 (29,2)	< 0,001

La presencia de datos de isquemia lateral y anterior en el ECG fue menor de forma significativa en el Grupo B, así como también de afectación de segmentos septal e inferior, aunque para éstos la diferencia no alcanzó significación estadística. No se produjeron datos de isquemia del ventrículo derecho en ningún caso (Tabla 15 y Figura 8).

Tabla 15. Segmentos afectados por la isquemia en cada caso.

Segmento	Grupo A N(%)	Grupo B N (%)	Grupo C N (%)	Valor de p
Lateral	71 (43,8)	30 (21,6)	114 (37,9)	< 0,05
Anterior	54 (33,3)	21 (15,1)	97 (32,2)	< 0,05
Inferior	45 (27,8)	23 (16,5)	66 (21,9)	0,064
Septal	14 (8,6)	11 (7,9)	29 (9,6))	0,829
Posterior	6 (3,7)	3 (2,2)	3 (1)	0,137
Ventrículo derecho	0	0	0	-

Figura 8. Segmentos afectados por isquemia.

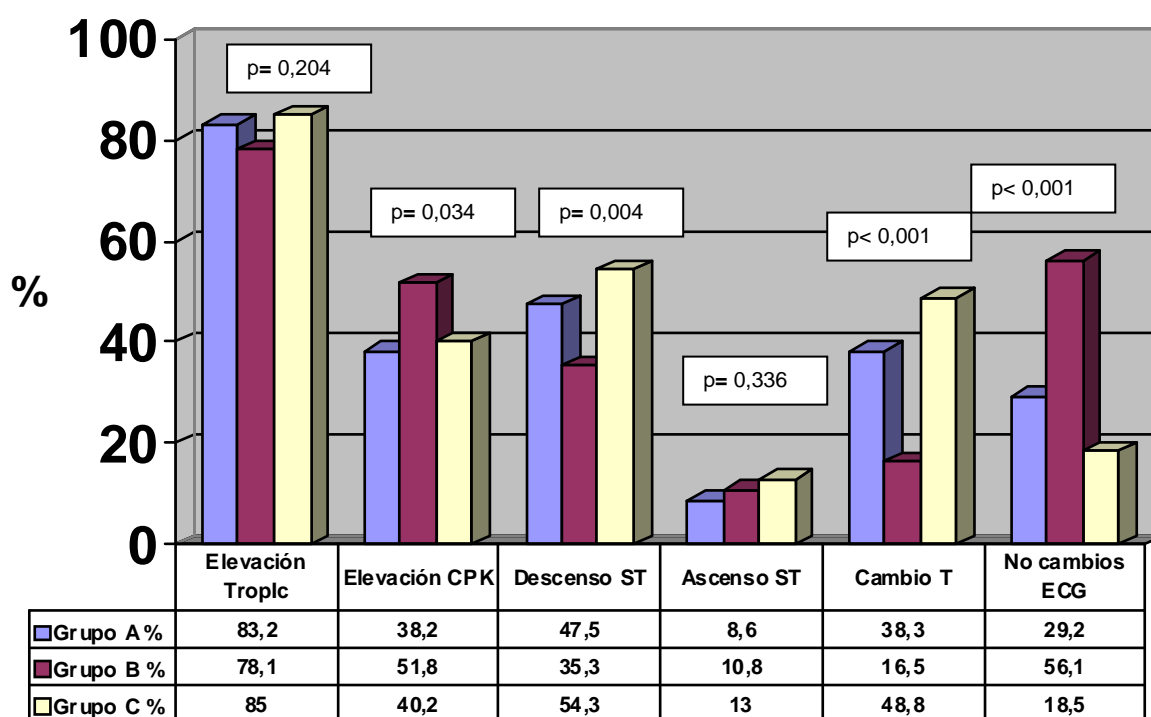


Marcadores de daño miocárdico y cambios en ECG presentes simultáneamente

Al evaluar la presencia de criterios de SCASEST, la elevación de troponina fue la más frecuente en todos los grupos. El Grupo B mostró de forma significativa una discreta mayor frecuencia de ascenso de CPK ($p=0,034$) y una menor frecuencia de cambios en el ECG ($p<0,001$), tal y como ya se ha descrito en párrafos precedentes. No se produjeron diferencias estadísticamente significativas para el resto de criterios.

La Figura 9 muestra la comparación entre grupos de tratamiento para las variables diagnósticas de SCASEST definidas.

Figura 9. Criterios de SCASEST por grupos de tratamiento.



6.2.8. Grado de riesgo TIMI

El grado de riesgo medio de la escala de TIMI fue $3,48 \pm 1,39$. Por grupos de tratamiento, el riesgo medio de la escala de TIMI fue $3,52 \pm 1,24$ para el Grupo A, $3,2 \pm 1,31$ para el Grupo B y $3,59 \pm 1,49$ para el Grupo C. Se produjeron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de tratamiento ($p= 0,024$). Tras realizar la corrección de Bonferroni el Grupo C tuvo un riesgo TIMI medio superior al Grupo B ($p= 0,021$) pero no al compararlo con el Grupo A ($p= 1$).

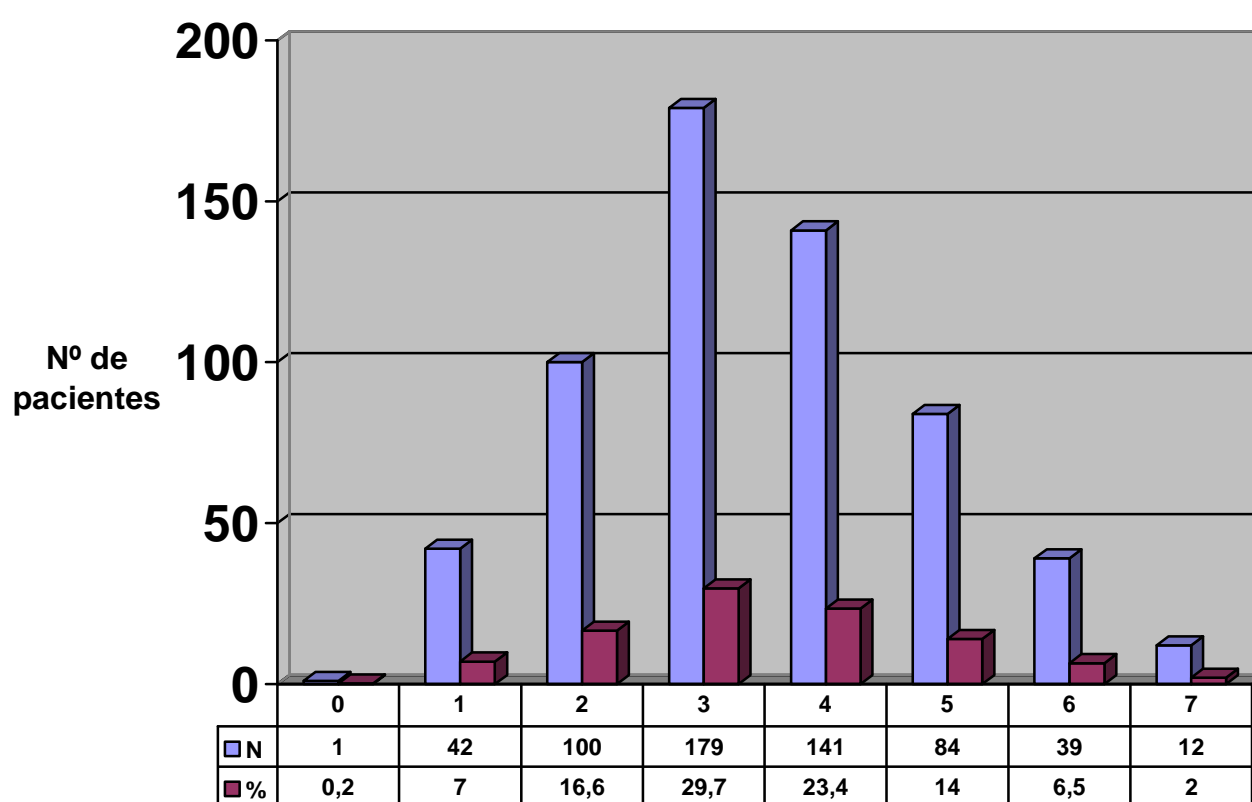
Cuando se compararon los grupos de tratamiento según las puntuaciones de la escala de TIMI, no se encontraron diferencias para las distintas puntuaciones entre los tres grupos de tratamiento (Tabla 16).

Tabla 16. Puntuación de TIMI por grupos de tratamiento.

Puntos TIMI	Grupo A N (%)	Grupo B N (%)	Grupo C N (%)	Valor de p
0	0	0	1 (0,3)	0,179
1	7 (4,3)	13 (9,4)	22 (7,4)	
2	25 (15,5)	27 (19,4)	48 (16,1)	
3	51 (31,7)	49 (35,5)	79 (26,5)	
4	44 (27,3)	29 (20,9)	68 (22,8)	
5	24 (14,9)	12 (8,6)	48 (16,1)	
6	9 (5,6)	8 (5,8)	22 (7,4)	
7	1 (0,6)	1 (0,7)	10 (3,4)	

La Figura 10 muestra los valores recogidos de esta escala y la frecuencia con la que se presentaron. Fueron de riesgo bajo un total de 143 pacientes (23,75%), 320 (53,15%) de riesgo intermedio y 135 (22,42%) de riesgo alto. No se registró el grado de la escala de TIMI en 4 casos (0,66%).

Figura 10. Total de pacientes y grado TIMI.



Se muestra el número de casos y la frecuencia en cada grado de TIMI

Los grupos de tratamiento fueron comparados para los grados de riesgo alto, intermedio y bajo de la escala de TIMI. El Grupo B presentó de forma significativa un menor número de casos de alto riesgo y mayor de bajo riesgo, comparado con los otros grupos de tratamiento (Tabla 17).

Tabla 17. Nivel de riesgo TIMI por grupos de tratamiento.

Grado TIMI	Grupo A N(%)	Grupo B N (%)	Grupo C N (%)	Valor de p
Bajo	32 (19,9)	40 (28,8)	71 (23,8)	0,032
Medio	95 (59)	78 (56,1)	147 (49,3)	
Alto	34 (21,1)	21 (15,1)	80 (26,8)	

6.3. Fármacos administrados en la UCIC

6.3.1. Antiagregantes plaquetarios

La administración de antiagregantes (aspirina, clopidogrel o tirofiban) se realizó en función del protocolo de tratamiento de cada centro, con lo que su indicación y frecuencia de administración fueron determinados por los grupos de tratamiento incluidos en el estudio (ver diseño en el apartado PACIENTES Y MÉTODOS, y Tabla 8).

6.3.2. Heparinas

La enoxaparina fue la única HBPM administrada y fue empleada mayoritariamente como anticoagulante en 463 pacientes (76,9%) frente a la HNF que se administró a 154 (24,6%). Ambas heparinas fueron usadas en el mismo paciente en 19 casos (3,1%), por cambio de tratamiento. Otros 19 casos (3,1%) no recibieron ningún anticoagulante. No se recogieron datos de anticoagulantes en 8 pacientes.

Se produjeron diferencias significativas en los grupos de tratamiento en cuanto al uso de heparinas, siendo empleada la HBPM menos frecuentemente en el Grupo B (Tabla 18).

Tabla 18. Empleo de heparinas.

Heparina	Grupo A N (%)	Grupo B N (%)	Grupo C N (%)	Valor de p
HBPM	145 (89,4)	69 (49,6)	249 (82,7)	< 0,001
HNF	15 (9,3)	73 (52,5)	60 (19,9)	< 0,001

6.3.3. Otros fármacos

Los betabloqueantes administrados fueron atenolol al 51,3% de los pacientes, carvedilol al 2,5%, metoprolol al 1% y bisoprolol también al 1%; en el 44,2% de los casos no se incluyeron estos fármacos en el tratamiento. El calcioantagonista más utilizado por casos fue el diltiazem (14%), seguido del amlodipino (9,35%) y del nifedipino (9%). En cuanto a los IECA se utilizó en primer lugar el captopril (35,5%), seguido del enalapril (5,9%) y del ramipril (3,8%). Los ARA II utilizados fueron el valsartán (1,46%) y el losartán (1%).

Se produjeron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para los siguientes fármacos administrados clasificados como antiisquémicos: betabloqueantes ($p= 0,012$), calcioantagonistas ($p<$

0,001), nitratos ($p < 0,001$), y ARA II ($p = 0,037$). En cuanto a los IECA, se encontraron en el límite estipulado de la significación ($p = 0,05$).

Tabla 19. Fármacos administrados, excluidos antitrombóticos.

Fármaco	Grupo A N (%)	Grupo B N (%)	Grupo C N (%)	Valor de p
Fármacos antiisquémicos				
Betabloqueantes	77 (47,5)	74 (53,2)	185 (61,5)	0,012
Calcioantagonistas	34 (21)	8 (5,8)	30 (10)	< 0,001
Nitratos	130 (80,2)	108 (77,7)	182 (60,5)	< 0,001
IECA	87 (53,7)	59 (42,4)	128 (42,5)	0,05
ARA II	3 (1,9)	0	12 (4)	0,037
Nº fármacos antiisquémicos administrados				
0	30 (18,5)	35 (25,2)	52 (17,3)	0,111
1	72 (44,4)	68 (48,9)	153 (50,8)	
2	51 (31,5)	35 (25,2)	86 (28,6)	
3	9 (5,6)	1 (0,7)	10 (3,3)	
Otros				
Antiarrítmicos	15 (9,3)	3 (2,2)	11 (3,7)	0,007
Hipolipemiantes	146 (92,5)	133 (95,7)	278 (92,4)	0,186

El número de fármacos antiisquémicos administrados a cada paciente no fue diferente entre los grupos de tratamiento.

Los fármacos antiarrítmicos administrados distintos de los anteriores fueron diferentes de forma estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento, siendo menos frecuentes en el Grupo B ($p = 0,07$)

Los fármacos sin efecto antitrombótico utilizados en la UCIC para los pacientes registrados se muestran en la Tabla 19.

6.4. Intervencionismo coronario

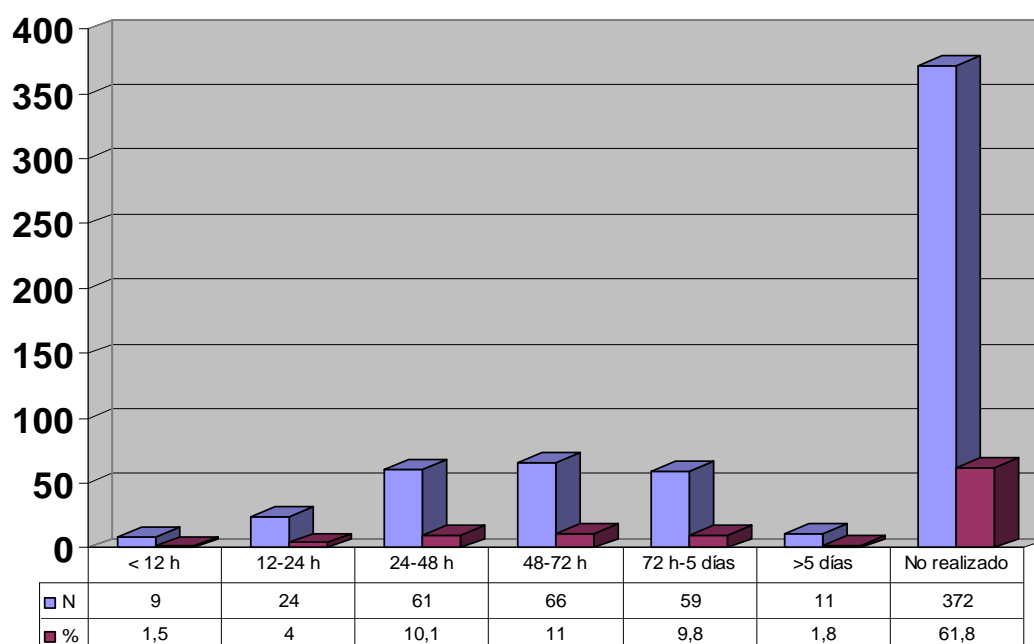
Un total de 160 casos (26,57%) fue enviado a la realización de AgfC antes de las 72 horas. En la mayoría de los casos (61,8%) no se realizó una AgfC durante el ingreso en la UCIC. Se encontraron diferencias entre los tiempos de realización de AgfC para los grupos de tratamiento, tal y como se muestra en la Tabla 20. En el Grupo A se realizaron las AgfC más precoces (36,4% en las primeras 72 horas) y más AgfC durante el ingreso en UCIC (49,4%), encontrándose la situación inversa la del Grupo C, el grupo que recibió triple antiagregación.

Tabla 20. Tiempos de realización de AgfC.

Realización AgfC	Grupo A N (%)	Grupo B N (%)	Grupo C N (%)	Valor de p
< 72 horas	59 (36,4)	38 (27,3)	63 (20,9)	< 0,001
> 72 horas	21 (13)	22 (15,8)	27 (9)	
No realizado durante ingreso en UCIC	82 (50,6)	79 (56,8)	211 (70,1)	

La frecuencia de realización de AgfC solicitada desde la UCIC y los tiempos en horas (h) en los que se llevó a cabo desde el ingreso en la UCIC se describen en la Figura 11.

Figura 11. Tiempos de realización de AgfC.



6.5. Variable desenlace principal

Las variables que componen el desenlace principal fueron comparadas individualmente y como evento combinado (angor con cambios electrocardiográficos o ReIAM o muerte) entre los tres grupos.

La variable desenlace principal “evento combinado” fue menos frecuente en el Grupo A, pero no alcanzó diferencia estadísticamente significativa ($p=0,093$).

No hubo diferencias significativas para la variable “angor con cambios electrocardiográficos” aunque se produjo una tendencia a una mayor aparición de este evento en los grupos B y C ($p=0,108$). Esta variable fue la que se presentó con mayor frecuencia de entre las que componen el evento combinado (72 pacientes, 12%).

No hubo diferencias entre grupos para la frecuencia de “ReIAM”, que ocurrió en 11 pacientes (1,8%). Diez pacientes (1,6%) murieron durante su ingreso en la UCIC. Tampoco hubo diferencias entre los grupos para el evento “muerte” ($p=0,823$). Estos resultados se muestran en la Tabla 21.

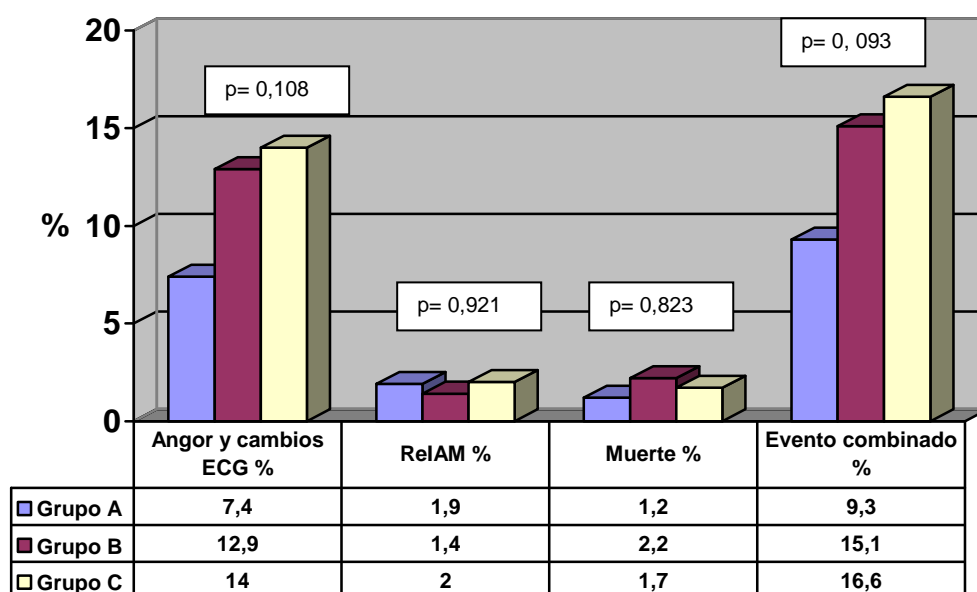
Tabla 21. Variables desenlace principal y sus componentes.

Evento	Grupo A N (%)	Grupo B N (%)	Grupo C N (%)	Valor de p
Angor con cambios en ECG	12 (7,4)	18 (12,9)	42 (14)	0,108
ReIAM	3 (1,9)	2 (1,4)	6 (2)	0,921
Muerte	2 (1,2)	3 (2,2)	5 (1,7)	0,823
Evento combinado	15 (9,3)	21 (15,1)	50 (16,6)	0,093

El evento “angor con cambios electrocardiográficos” fue el que se presentó con mayor frecuencia de entre los que componen el evento

combinado. Los eventos “RelAM” y “muerte” tuvieron una frecuencia muy inferior. La Figura 12 representa las variables que componen el desenlace principal y su frecuencia comparada.

Figura 12. Variables componentes del desenlace principal.



6.6. Variables desenlace secundario

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para los eventos “angor sin cambios en el ECG” ($p=0,003$), “fallo ventricular izquierdo” ($p=0,003$) y para las diferentes clases de arritmias definidas. No se encontraron diferencias entre grupos de tratamiento para el evento “shock cardiogénico”.

Las variables desenlace secundarias comparadas para los tres grupos de tratamiento se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22. Variables desenlace secundario.

Evento	Grupo A N (%)	Grupo B N (%)	Grupo C N (%)	Valor de p
Angor sin cambios en ECG	7 (4,3)	22 (15,8)	29 (9,6)	0,003
Fallo ventricular izquierdo	31 (19,1)	9 (6,5)	54 (17,9)	0,003
Shock cardiogénico	6 (3,7)	5 (3,6)	5 (1,7)	0,314
Arritmias				
Bradi o taquiarritmia	39 (25)	8 (5,9)	34 (11,8)	< 0,001
Bradiarritmias	18 (11,8)	5 (3,7)	14 (4,9)	0,006
TSV	15 (5,9)	2 (1,5)	17 (5,9)	0,005
TV	8 (5,1)	2 (1,5)	6 (2,1)	

Con la finalidad de comprobar el efecto real del grupo tratamiento en las variables desenlace secundario con significación estadística se realizó una exploración de las variables del registro que resultaron no homogéneas entre los grupos de tratamiento.

Angor sin cambios

Tras los resultados del análisis multivariante no se encontró asociación estadística entre el evento “angor sin cambios” y ninguna de las variables no homogéneas examinadas. Este resultado se muestra detalladamente en la Tabla 23.

Fallo ventricular izquierdo

Se mostraron como factores protectores independientes para el evento “fallo ventricular izquierdo” la realización de cateterismo < 72 horas (OR 0,46, IC 95% 0,24-0,89, $p= 0,022$) y la realización de cateterismo > 72 horas (OR 0,39, IC 95% 0,15-0,98, $p= 0,045$) (Tabla 24).

Arritmias

La frecuencia total de bradiarritmias fue del 6,1%, la de TSV del 5,6% y la de TV del 2,6%. Las arritmias fueron más frecuentes de forma significativa en el Grupo A. Éste grupo mostró una mayor frecuencia de bradiarritmias y de TV. Todos los tipos de arritmia fueron menos frecuentes en el Grupo B (Tabla 25).

Se analizaron las variables no homogéneas del registro asociadas al evento arritmias mediante el análisis multivariante.

Tras realizar el análisis multivariante, el Grupo B presentaba de forma significativa una menor frecuencia de arritmias (OR 0,43, IC 95% 0,19-0,99, $p= 0,047$).

Se mostraron como factores de riesgo también independientes para la aparición de arritmias la isquemia inferior (OR 2,24, IC 95% 1,27-3,95, $p=$

0,005) y la administración de nitratos en UCI (OR 2,19, IC 95% 1,14-4,2, $p=0,019$).

Tabla 23. Análisis de variables asociadas al evento angor sin cambios.

Análisis univariante					Análisis multivariante			
	OR	IC 95%		Valor de p	OR	IC 95%		Valor de p
		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Grupo A^a	0,4	0,18	0,99	0,047	0,45	0,19	1,06	0,069
Grupo B^a	1,7	0,97	3,2	0,062	1,52	0,8	2,87	0,198
Isquemia lateral	0,54	0,29	1,02	0,056	0,68	0,34	1,33	0,262
Administración de HBPM en UCIC	0,53	0,3	0,95	0,034	1,17	0,35	3,89	0,79
Administración de HNF en UCIC	2	1,15	3,57	0,014	1,52	0,47	4,97	0,483

^aCategoría de referencia: Grupo C

Tabla 24. Análisis de variables asociadas al evento fallo ventricular izquierdo.

Análisis univariante					Análisis multivariante			
	OR	IC 95%		Valor de p	OR	IC 95%		Valor de p
		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Grupo A^a	1	0,66	1,76	0,771	0,72	0,4	1,32	0,293
Grupo B^a	0,3	0,15	0,65	0,002	0,46	0,2	1,03	0,061
Edad	1,04	1,02	1,07	<0,0001	1,02	0,99	1,04	0,165
Isquemia anterior	1,6	1,03	2,6	0,037	1,46	0,85	2,49	0,165
Tratamientos previos al ingreso en UCIC								
Aspirina	2	1,3	3,17	0,002	1,52	0,84	2,75	0,166
Clopidogrel	1,7	1,02	3,11	0,043	0,85	0,43	1,68	0,648
ARA II	1,8	1	3,55	0,048	1,47	0,73	2,98	0,285
Digoxina	6,6	1,99	22,28	0,002	6,12	1,38	27,1	0,17
Tratamientos recibidos en UCIC								
HBPM	2,3	1,24	4,45	0,009	1,8	0,85	3,79	0,123
Betabloqueantes	0,5	0,34	0,84	0,007	0,54	0,32	0,89	0,16
IECAs	1,5	0,97	2,37	0,069	1,22	0,74	2	0,425
Antiarrítmicos	2,2	0,94	5,15	0,07	1,31	0,47	3,62	0,608
TIMI^b								
Riesgo medio	2,5	1,24	5,14	0,01	1,59	0,72	3,5	0,246
Riesgo alto	4,4	2,11	9,55	<0,0001	1,80	0,7	4,69	0,225
Cateterismo en UCIC^c								
<72 horas	0,5	0,32	0,99	0,046	0,46	0,24	0,89	0,022
>72 horas	0,4	0,17	0,97	0,042	0,39	0,15	0,98	0,045

^aCategoría de referencia: Grupo C. ^bCategoría de referencia: Riesgo bajo.^cCategoría de referencia: Cateterismo no realizado durante ingreso en UCIC.

Tabla 25. Análisis de variables asociadas al evento arritmias.

Análisis univariante					Análisis multivariante			
	OR	IC 95%		Valor de p	OR	IC 95%		Valor de p
		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Grupo A^a	2,5	1,5	4,16	<0,0001	1,74	0,99	3,07	0,54
Grupo B^a	0,4	0,21	1,04	0,063	0,43	0,19	0,99	0,047
Edad	1	1	1,04	0,043	1,01	0,99	1,03	0,54
Isquemia inferior	2	1,26	3,47	0,004	2,24	1,27	3,95	0,005
Tratamientos previos al ingreso en UCIC								
Aspirina	1,7	1,12	2,88	0,015	1,32	0,75	2,31	0,331
Clopidogrel	1,7	0,95	3,11	0,074	1,29	0,65	2,56	0,462
Antiarrítmicos	3,1	0,78	12,92	0,108	1,90	0,38	9,46	0,433
Tratamientos recibidos en UCIC								
Betabloqueantes	0,6	0,4	1,03	0,067	0,65	0,39	1,09	0,103
Nitratos	2,3	1,26	4,24	0,007	2,19	1,14	4,2	0,019
Cateterismo en UCIC^b								
<72 horas	1,8	1,12	3,16	0,017	1,34	0,75	2,4	0,315
>72 horas	1,5	0,74	3,12	0,259	1,09	0,49	2,43	0,829

^aCategoría de referencia: Grupo C.^bCategoría de referencia: Cateterismo no realizado durante ingreso en UCIC

6.7. Variable de seguridad

Se produjo trombopenia en 8 pacientes (1,3%). En 8 pacientes (1,3%) se produjo hemorragia grave. Dos pacientes (0,3%) tuvieron trombopenia y hemorragia grave simultáneamente. Aunque existió diferencia significativa para la aparición de trombopenia entre los grupos (más frecuente en los que recibieron tirofiban), este hallazgo no supuso un aumento de hemorragias graves de forma estadísticamente significativa en ningún grupo (Tabla 26).

Tabla 26. Variable de seguridad.

Evento	Grupo A N (%)	Grupo B N (%)	Grupo C N (%)	Valor de p
Trombopenia	0	6 (4,3)	2 (0,7)	0,003
Hemorragia grave	3 (1,9)	3 (2,2)	2 (0,7)	0,329

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1. Datos del registro VITRUVIO frente a otros registros

Los datos recogidos en el registro VITRUVIO son una muestra del tratamiento y evolución de los pacientes ingresados con SCASEST en UCICs de Castilla-La Mancha, una amplia región española con peculiaridades en la organización y logística de su sistema sanitario derivadas de la gran extensión de su territorio y la dispersión de su población ya que, según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) de 1 de enero de 2010, Castilla-La Mancha cuenta con aproximadamente 2.000.000 de habitantes, con una densidad de población media de 26,19 hab/km², la menor densidad de población de toda España [151].

La descripción del manejo del SCASEST en el presente trabajo refleja, entre otros aspectos, la adaptación de las UCICs de hospitales de esta región a la dificultad de contar con escasos y muy distantes centros de referencia para la realización de cateterismos cardiacos y cirugía de revascularización coronaria, a pesar de lo todo ello con un resultado clínico en el manejo de esta patología similar al del resto de España o al de otros países de nuestro nivel de desarrollo social y médico.

Diversos grupos de trabajo han promovido la realización de registros de SCA, lo que permite comparar los datos recogidos en esta Tesis con aquellos. La participación en el registro VITRUVIO se realizó de forma voluntaria, tal y como ocurrió en los estudios del *National Registry of Myocardial Infarction* (NRMi) [7], el *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) [8] y el *Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines* (CRUSADE) [9]. A diferencia de los anteriores, el estudio *Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal ESpañol* (DESCARTES) incluye centros elegidos de forma aleatoria en España, siendo por ello buen reflejo de la actuación sobre el SCASEST en nuestro país [10]. El registro español *Manejo del Síndrome Coronario Agudo Registro Actualizado* (MASCARA) es el único publicado tras la publicación en el año 2007 de la actualización más reciente de las guías de recomendación para el SCASEST [1-2, 11]. Este último registro es un estudio prospectivo con incorporación aleatoria de centros, que incluyó pacientes con todo tipo de SCA, si bien haremos referencia aquí sólo a los que recibieron el diagnóstico de SCASEST.

Para establecer comparaciones entre los distintos registros debe tenerse en cuenta que el período de reclutamiento de casos es variable, siendo muy próximo a la publicación de las guías de actuación del SCASEST en vigor o bien muy anterior en alguna de las series. Obviamente, esto supone una diferencia en el cumplimiento de las mismas entre todas ellas, cumplimiento

que va incrementándose al extenderse su aplicación entre los protocolos de las distintas unidades en las que son ingresados y tratados los pacientes.

Criterios de alto riesgo

Los registros mencionados incluyen pacientes de *alto riesgo*, definidos mediante criterios que no han sido homogéneos. El estudio DESCARTES es el más exigente para la inclusión de pacientes en este grado de riesgo ya que exige cambios eléctricos y elevación de marcadores de daño miocárdico simultáneamente para considerar al paciente de alto riesgo, lo que sucede en el 25% de los enfermos de este registro [10]. El estudio CRUSADE consideró pacientes con SCASEST de alto riesgo a aquellos con cambios en el ST o elevación de marcadores [9]. Sin embargo, este estudio recoge muchos pacientes que fueron tratados fuera de la UCIC, lo que no ocurre con ningún paciente perteneciente al registro VITRUVIO. Éste último ha incluido fundamentalmente pacientes de alto riesgo según los criterios establecidos por la guías de actuación en el SCASEST en vigor, como lo demuestran que el 82,4% de los casos presentara elevación de troponina, el 67,4% cambios en el ECG y el 75,6% tuvieran un riesgo TIMI medio o alto. La Tabla 27 muestra las principales características de los registros de SCASEST más importantes.

Tabla 27. Registros de SCASEST publicados más importantes.

	VITRUVIO	MASCARA	DESCARTES	NRMI	CRUSADE	GRACE
		[11]	[10]	[7]	[9]	[8]
Pacientes (N)	602	4.432	478	38.691	56.963	2.893
Centros (N)	8	32	45	1.290	443	95
Centros con hemodinámica (%)	25	N.D.	33	70	97	66
Edad media	66,6	69	69,6	66	67,25	68
Ratio hombre/mujer	2,33	2,22	2	2,6	1,46	1,9
Trop o CPK elevada (%)	82,4	69	100	100	88	100
Descenso ST (%)	46,5	51,8	88,9	24	40	N.D.
Ascenso ST (%)	10,3	0	11,1	0	10,2	0
Período registro	enero 2006 a diciembre 2007	2004-2005	abril 2002 a mayo 2002	julio 2000 a diciembre 2003	enero 2001 a junio 2003	abril 1999 a diciembre 2000
Lugar	Castilla-La Mancha	España	España	EE.UU	EE.UU.	América Norte y Sur, Europa, Australia, Nueva Zelanda

E.E.U.U.: Estados Unidos de Norteamérica; N.D.: no descrito

Laboratorios de hemodinámica

Las diferencias en la disponibilidad de laboratorio de hemodinámica “in situ” en los centros participantes son muy marcadas entre los diferentes registros (del 25 al 97% de los centros), siendo más baja la frecuencia en los que incorporan centros elegidos de forma aleatoria. El registro VITRUVIO contempla únicamente dos hospitales con esta disponibilidad.

Fármacos

Existen importantes diferencias entre los diferentes registros en el empleo de fármacos fundamentales en el manejo del SCASEST. El empleo de *betabloqueantes* es menos frecuente en los estudios españoles (VITRUVIO, DESCARTES y MASCARA) que en el resto de registros. Las *estatinas* son administradas de forma generalizada a los pacientes del registro VITRUVIO, con mayor frecuencia que en el resto. En cuanto al tratamiento con *IECAs*, todos los estudios describen una frecuencia de administración del 45 al 55%.

En la descripción del empleo de *antiagregantes plaquetarios*, destaca en el registro VITRUVIO la mayor frecuencia en la administración de clopidogrel, así como de IGP, lo que debe relacionarse con que es el registro más reciente y más próximo en el tiempo a los trabajos publicados

en relación a esta tienopiridina y su indicación en el SCASEST, con la excepción del registro MASCARA [25, 26]. En el registro VITRUVIO el empleo de IGP de forma precoz no se justifica por su uso en la sala de hemodinámica, dada la escasa disponibilidad de la misma en los centros participantes. El uso de triple antiagregación (empleo de aspirina con clopidogrel e IGP simultáneamente) tiene una frecuencia del 50% en este registro, si bien esta estrategia de tratamiento es más frecuente en los centros que más pacientes aportan al estudio, indicando quizá una mayor experiencia y confianza con esta estrategia antiagregante.

Las distintas combinaciones de fármacos con efecto antiagregante sólo son descritas (tal y como hace el registro VITRUVIO) por el registro NRMI, en el que se siguen dos estrategias fundamentales: aspirina con IGP y aspirina con clopidogrel, con escaso uso de la triple antiagregación (18,8%).

El uso de *heparinas* en todos los estudios es generalizado. El empleo de HBPM ha ido ganando lugar en el tratamiento del SCASEST, especialmente tras la publicación de trabajos que han establecido su seguridad y superior efectividad frente a la HNF [107]. No todos los registros publicados describen el empleo diferenciado de ambas heparinas.

La Tabla 28 muestra la frecuencia de los principales tratamientos administrados para el SCASEST en los registros mencionados.

Tabla 28. Tratamientos administrados en los Registros de SCASEST.

	VITRUVIO	MASCARA [11]	DESCARTES [10]	NRMI [7]	CRUSADE [9]	GRACE [8]
Varios (%)						
Betabloqueantes	55,8	67,5	60,8	79	78	78
IECAs	45,5	46	53,7	40	N.D.	55
Estatinas	92,5	70	53,6	45	80	N.D.
Tratamiento antiplaquetario (%)						
Aspirina	96,5	84,9	90,5	100	91	91
Clopidogrel	69,4	41,6	45,4	35	41	29
Aspirina + clopidogrel	67,4	N.D.	N.D.	35	N.D.	N.D.
IGP + Aspirina	68,1	N.D.	N.D.	65	N.D.	N.D.
IGP + Aspirina + clopidogrel	45,9	N.D.	N.D.	18,8	N.D.	N.D.
Empleo global de IGP	70,5	20,8	24,9	84	36	20
Tratamiento anticoagulante (%)						
HNF	21,9	79,4	92,4	55	84	61
Enoxaparina	76,31			58		51

N.D.: no descrito

Realización de coronariografía

Los pacientes incluidos en estos registros cumplen criterios de alto riesgo, con indicación de AgfC precoz, entendiendo como tal la realizada en las primeras 72 horas del episodio de SCASEST. El reconocimiento actual del cateterismo cardíaco precoz como parte del algoritmo de tratamiento recomendado en el SCASEST de alto riesgo se encuentra consolidado [1, 2].

Sin embargo, se han publicado estudios que muestran el aumento de la morbimortalidad relacionada con el intervencionismo coronario precoz, de tal forma que el beneficio de una estrategia invasiva precoz se aprecia a partir del año de seguimiento tras el episodio de SCASEST. Este hecho ha planteado la necesidad de buscar el momento más adecuado para la realización de procedimientos de revascularización en el SCASEST y de la estrategia de tratamiento médico idóneo concomitante [74-75, 87, 132, 134, 152]. De hecho, un trabajo publicado por Thérioux *et al.* concluyó que el beneficio de un tratamiento con tirofibrán y HNF era independiente de si el paciente ingresaba a o no en un centro con laboratorio de hemodinámica, e incluso de si se realizaba AgfC y del momento de la misma [75].

La Tabla 29 muestra los intervalos de tiempo en los que se realizaron los estudios angiográficos en los distintos registros. Si bien existe un retraso en la realización de angiografía en los pacientes provenientes del registro

VITRUVIO, siendo escaso el número de pacientes a los que se realiza este procedimiento en las primeras 48 horas (10%), la proporción de enfermos que son dados de alta hospitalaria con este estudio realizado no es marcadamente diferente entre los distintos registros salvo en el caso del estudio CRUSADE, el cual presenta la mayor proporción de pacientes sometidos a AgfC durante el ingreso hospitalario (recordemos que se trata del estudio con mayor proporción de centros con laboratorio de hemodinámica en el mismo hospital en el que ingresa inicialmente el paciente). Resulta probable que la baja frecuencia de angiografías precoces en el VITRUVIO venga determinada, al menos en parte, por la escasa disponibilidad de laboratorios de hemodinámica en los centros incluidos en el registro.

Tabla 29. Intervalos en la realización de los estudios angiográficos desde el ingreso y proporción de pacientes (%).

	VITRUVIO	MASCARA	DESCARTES	NRMI	CRUSADE	GRACE
		[11]	[10]	[7]	[9]	[8]
0-48 horas %	10,1	19,6*	18,2	N.D.	50	N.D.
48 horas-alta UCI %	22,6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Tras alta UCI %	14,5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Totales durante ingreso hospitalario %	47,2	63,2	46,9	50 (ICP)**	71,5	53

N.D.: no descrito. *El Registro MASCARA, a diferencia del resto, define como intervencionismo precoz el realizado en las primeras 72 horas. **El registro NRMI hace referencia a las ICP realizadas, no al total de estudios angiográficos.

En definitiva, existe la posibilidad de que las UCICs recogidas en el registro VITRUVIO eligieran una estrategia antitrombótica intensa debido a la distancia de las mismas a los laboratorios de hemodinámica y el retraso

en la realización de estudios angiográficos, intentando con ello una mayor estabilidad clínica hasta la realización de AgfC o ICP definitivas.

Resultados y evolución

La aparición de complicaciones ha sido descrita en los distintos registros con definiciones y criterios variables que dificultan la comparación de resultados entre los mismos.

La similitud en la frecuencia de aparición de algunas complicaciones entre el registro VITRUVIO y el resto de registros, tales como el fallo ventricular izquierdo y el shock cardiogénico apunta a que las mismas se presentan precozmente en la evolución, ya que la serie descrita en esta Tesis describe sólo complicaciones durante la estancia en la UCIC.

Existen, sin embargo, marcadas diferencias en la evolución de los pacientes para otros resultados analizados en esta Tesis (ReIAM, hemorragias mayores, mortalidad), según muestran los diversos estudios publicados (Tabla 30).

Tabla 30. Evolución de los pacientes durante su estancia hospitalaria en los diferentes registros*.

	VITRUVIO	MASCARA	DESCARTES	NRMI	CRUSADE	GRACE
		[11]	[10]	[7]	[9]	[8]
Fallo ventricular izquierdo %	15,6	14,5	20,5	N.D.	9,4	18
Shock cardiogénico %	2,6	N.D.	N.D.	2,6	2,4	5
IAM o ReIAM %	1,8	N.D.	10,3	1,2	3,2	2
Hemorragias mayores %	1,32	2,3	1,7	9,6	11,5	5
Mortalidad %	1,6	3,9	7,5	8	5	5

N.D.: no descrito. *El registro VITRUVIO muestra los datos de evolución durante la estancia en UCIC.

Estas diferencias en la aparición de complicaciones pueden tener entre las siguientes algunas de sus causas:

a. Periodo de seguimiento

El registro VITRUVIO incluye datos del ingreso en UCIC exclusivamente, ya que pretende observar la evolución precoz. Los demás registros incluyen datos de la evolución durante todo el ingreso hospitalario. Estas características de nuestro trabajo determinan diferencias en la evolución pero permite apuntar la hipótesis de que algunas complicaciones se producen precozmente, ya que no se modifica su frecuencia de forma sustancial al compararla con el resto de registros, lo que ya hemos mencionado ocurre con el fallo ventricular izquierdo y el shock cardiogénico.

b. Diferente disponibilidad de laboratorio de hemodinámica

Sin duda, existen factores de organización y financiación de los sistemas sanitarios (especialmente entre Europa y los Estados Unidos de América) y de distribución geográfica que condicionan la realización de determinados procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Las marcadas diferencias existentes entre los registros evaluados en este aspecto no suponen, sin embargo, un peor pronóstico para los pacientes ingresados en hospitales que no disponen de procedimientos invasivos. Este hecho es concordante con los trabajos que no aprecian diferencia en la evolución a un año entre

los pacientes sometidos a ICP urgente (estrategia invasiva) y los que lo han sido de forma programada (estrategia conservadora), ni entre los que han ingresado en hospitales con y sin laboratorio de hemodinámica [64, 75, 132, 139].

c. Año de publicación

La publicación de los estudios mencionados se realizó entre los años 2002 y 2008. Sin embargo, los datos fueron recogidos entre los años 2000 y 2003 (salvo en el caso del VITRUVIO y del MASCARA), cuando las guías de actuación en el SCASEST se estaban actualizando y eran discutidas en las distintas unidades que tratan a estos pacientes. Esto supone, sin lugar a dudas, una distinta aplicación de las mismas que puede originar diferentes resultados.

d. Criterios de alto riesgo

Algunos registros se desarrollaron para incluir pacientes con síndrome coronario, con y sin elevación del segmento ST y con distinto grado de riesgo. Una vez extraídos los subgrupos de pacientes definidos como SCASEST de alto riesgo por los investigadores se evidencia una apreciable disparidad de criterios de definición y clasificación, de tal forma que el estudio DESCARTES exige la existencia de cambios en el segmento ST junto con la elevación de marcadores de daño miocárdico mientras que el NRMI y GRACE tan solo la elevación de marcadores de daño miocárdico, excluyendo cualquier paciente con elevación del segmento ST, aunque fuera transitoria; los estudios VITRUVIO, MASCARA y el estudio

CRUSADE incluyen entre los pacientes evaluados aquellos con descenso del segmento ST o ascenso transitorio o elevación de marcadores de daño miocárdico. Sin duda, no podemos considerar que estamos comparando pacientes con riesgo similar.

En este sentido, la escala de riesgo de TIMI, publicada en el año 2000, permite una comparación de pacientes más uniforme, dada la paulatina gradación según puntuación y la toma en consideración de variables, que están relacionadas con el riesgo de evolución a nuevos eventos cardíacos precoces, no incluidas en las definiciones de SCASEST de alto riesgo que se han considerado en los registros comentados [148]. A través del registro GRACE se desarrolló más recientemente otra escala para predecir el riesgo acumulado de muerte o IAM a los 6 meses, tras sufrir una SCA (Figura 13) [153]. Sin embargo, estas escalas nos han sido tenidas en consideración para la descripción del grupo de pacientes en la mayoría de registros que hemos comentado.

Figura 13. Escala de riesgo GRACE.

The image shows the GRACE ACS Risk Model calculator interface. It features a header with the GRACE logo and the text 'ACS Risk Model'. Below the header, there are two tabs: 'At Admission (in-hospital/to 6 months)' and 'At Discharge (to 6 months)'. The 'At Admission' tab is active. The interface includes input fields for Age (Years), HR (bpm), SBP (mmHg), Creat. (μmol/l), and CHF (Killip Class). There are also checkboxes for 'Cardiac arrest at admission', 'ST-segment deviation', and 'Elevated cardiac enzymes/markers'. A table shows the 'Probability of' Death and Death or MI for 'In-hospital' and 'To 6 months'. The table has empty boxes for the probabilities. At the bottom, there are buttons for 'US Units' and 'Reset'. A footer bar contains links for 'Calculator', 'Instructions', 'GRACE info', 'References', and 'Disclaimer'.

Disponible en: <http://www.outcomes-umassmed.org/grace/>

e. *Definición de criterios*

Algunos parámetros de valoración de la evolución de los pacientes son de tipo clínico, tal y como ocurre con el fallo ventricular izquierdo, quedando su presencia o ausencia en buena medida a criterio del médico responsable. Los criterios de definición de shock cardiogénico también varían de forma significativa entre las series de pacientes documentadas.

Con excepción del registro VITRUVIO, que describe exclusivamente la mortalidad intraUCIC, los estudios reflejados hablan de mortalidad hospitalaria. El registro MASCARA incluye en sus datos la mortalidad precoz, que debe entenderse en las primeras 72 horas, sin que se defina expresamente en el trabajo publicado, siendo esta el 0,6% para el SCASEST en este estudio.

f. *Dosis de medicación antitrombótica*

La incidencia de hemorragias mayores, según los criterios del estudio TIMI, es similar entre los tres estudios españoles [10, 11]. De especial interés es la alta incidencia de hemorragias mayores registradas en el estudio CRUSADE, lo que motivó la realización de un estudio que demostró el empleo inadecuado de las dosis del tratamiento antitrombótico en función del peso, en este registro [154].

El empleo de las distintas combinaciones de antiagregantes y antitrombóticos evaluados en el presente trabajo no ha supuesto una

incidencia de hemorragias graves superior a la esperada en enfermos con SCASEST tratados de forma agresiva desde el punto de vista farmacológico, incluso a pesar de que la administración de tirofiban (Grupos de tratamiento B y C) supuso una mayor frecuencia de aparición de trombocitopenia asociada a su empleo.

g. Unidad de ingreso inicial

El estudio VITRUVIO es el único de los referidos que incluye pacientes ingresados en su totalidad en la UCIC (en algunos estudios esta frecuencia no llega al 50%), estando el tratamiento dirigido por los médicos de estas unidades desde que el paciente es diagnosticado de SCASEST de alto riesgo. Si este es un factor que modifica la morbilidad debido a la precocidad y optimización del tratamiento administrado es algo que debe ser dilucidado por estudios posteriores.

h. Estrategias de tratamiento médico

Los estudios españoles muestran un menor empleo de betabloqueantes en las fases iniciales del SCASEST, medicación con un alto grado de recomendación en las guías en vigor [1, 2]. La asociación entre el uso precoz de betabloqueantes y la aparición de shock cardiogénico ha sido demostrada en el SCACEST en un estudio en el que el 7% de los pacientes presentaban descenso del segmento ST [48]. De otra parte, el mantenimiento del tratamiento con betabloqueantes en pacientes con fallo ventricular agudo que ya los tomaban previamente no ha demostrado un empeoramiento de la evolución del mismo en un estudio que incluyó un

12% de pacientes con insuficiencia cardiaca con origen en isquemia miocárdica y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo en torno al 32% [155]. Si estos resultados son extensibles al conjunto de pacientes con SCASEST es algo que no ha sido aclarado hasta la fecha.

El empleo de estatinas está ampliamente extendido en la población tratada en el registro VITRUVIO, con un grado de cumplimiento del 91% para este ítem en las unidades participantes, cifra superior a la del resto de registros.

El uso de IECAs es similar entre los estudios revisados, con porcentajes que se sitúan en lo que la práctica clínica habitual permite, ya que en los momentos iniciales del tratamiento del SCASEST los pacientes presentan con frecuencia una situación hemodinámica que dificulta el empleo de estos fármacos.

i. Estrategias de tratamiento antitrombótico

La existencia de evidencia a favor del empleo de HBPM sobre la HNF en el SCASEST ha llevado a que aquella sea recomendada de preferencia, incluso cuando se administran IGP, en las guías actualizadas sobre tratamiento antitrombótico en el síndrome coronario agudo [97].

El empleo de HBPM es mayoritario en el registro VITRUVIO, y es más frecuente que en los demás estudios, uso que se encuentra respaldado por los trabajos recientes que avalan la seguridad y eficacia de estas heparinas

[107]. El uso de HBPM es menos frecuente en otros registros, lo que probablemente está en relación con la fecha de incorporación de pacientes a los mismos.

j. Estrategias de tratamiento antiagregante

El empleo de triple antiagregación en el SCASEST, consistente en aspirina, clopidogrel e IGP, previamente a la realización de cateterismo, se encuentra en el 50% de tratamientos en los datos del registro VITRUVIO. El empleo global de IGP en este registro y en el NRMI es superior al referido en otras series de pacientes. La administración precoz de IGP en el SCASEST previa a la realización de AgfC, podría ser beneficiosa con respecto a su empleo en el laboratorio de hemodinámica en función de los hallazgos angiográficos, según sugieren algunos trabajos publicados recientemente. El empleo rutinario de IGP disminuyó la aparición de complicaciones isquémicas a los 30 días frente al uso selectivo de los mismos durante la ICP, en un estudio que no pudo demostrar la no inferioridad de esta última estrategia [76]. Datos obtenidos del estudio observacional CRUSADE sugieren resultados similares [156]. Sin embargo, un estudio observacional desarrollado por el autor de esta Tesis no ha demostrado beneficio de la triple antiagregación para la aparición de complicaciones isquémicas precoces frente a otra estrategia de doble antiagregación (consistente en aspirina e IGP) en ausencia de ICP, durante la estancia del paciente en la UCIC [14].

Los datos más recientes sobre el empleo precoz de IGP en pacientes con SCASEST sometidos a una estrategia invasiva proceden del metaanálisis elaborado por De Luca *et al.*, en el que todos los trabajos incluidos describen el uso de clopidogrel y la realización ICP en las primeras 6 a 38 horas. Este estudio no muestra ventajas de la administración precoz (*upstream*) de IGP frente a una selectiva (*downstream*), aunque sí un aumento de hemorragias graves con aquella [13, 76, 87, 157-162]. No obstante, los resultados obtenidos y publicados en el año 2011 del estudio EARLY ACS, estudio que trata de evaluar la eficacia de la administración precoz de eptifibatide en el SCASEST con la administración concomitante de clopidogrel y la realización de ICP, ofrecen una nueva perspectiva acerca del beneficio a medio plazo (30 días) de esta combinación de antiagregantes, que apunta a una disminución del riesgo de sufrir nuevos eventos coronarios (OR 0,85, IC 95% 0,73-0,99), beneficio no evidente con seguimientos más cortos [163, 164] .

Por lo tanto, aún se deben establecer la eficacia y seguridad de la estrategia de la triple antiagregación frente a doble antiagregación, así como la combinación de fármacos antitrombóticos más adecuada a iniciar antes de la realización de AgfC.

Si bien el momento óptimo para iniciar el tratamiento con IGP no está claramente establecido, es necesario realizar estudios al respecto, con estrategias de tratamiento antitrombótico y antiagregante que pueden ser

de utilidad para diseñar protocolos de derivación a centros con laboratorios de hemodinámica.

En nuestra serie, el empleo de IGP es más frecuente cuanto mayor es el número de pacientes aportados en el registro por el centro participante. Así, los 4 centros que aportan un mayor número de casos administran IGP a más del 50% de sus pacientes, lo que no ocurre con los centros restantes. Sin embargo, sólo el 4º centro por número de casos incluidos en el registro tiene laboratorio de hemodinámica. Por lo tanto, el empleo de IGP podría depender de la experiencia con los mismos y la necesidad de estabilizar la placa coronaria responsable del cuadro para un traslado a otro centro.

7.2. Diferencias entre grupos de tratamiento antiagregante

Al tratarse de un estudio observacional en el que se han incluido diferentes UCICs con diversos protocolos de actuación, se han obtenido grupos de tratamiento antiagregante con diferencias en las características de los pacientes que dificultan la obtención de conclusiones acerca del tratamiento antiagregante más favorable. Las diferencias en factores de riesgo han podido condicionar la inclusión en uno u otro grupo de tratamiento. Así, los pacientes con antecedente de ACV hemorrágico e incluso isquémico y los pacientes de mayor edad podrían haber sido excluidos de la triple antiagregación ante el riesgo aumentado de sangrado.

De otra parte, el Grupo B (aspirina + tirofiban) parece ser un grupo “en mejor situación previa”, ya que su perfil de factores de riesgo cardiovascular es más favorable, aunque sólo existan diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para la hipercolesterolemia, y los pacientes incluidos en este grupo habrían sido sometidos con menos frecuencia a ICP y tratamiento con clopidogrel. El Grupo B mostró también características de menor gravedad del episodio de SCASEST, con una frecuencia menor de elevación de marcadores de daño miocárdico y de cambios en el ECG durante el episodio isquémico. Cuando comparamos el riesgo según la escala de TIMI, los pacientes del Grupo B presentaron un riesgo inferior a los otros dos (los pacientes de bajo riesgo fueron el 19,9%, 28,8% y 23,8% en los Grupos A, B y C respectivamente).

Las diferencias en el tratamiento farmacológico diferente de los antiagregantes recibido en la UCIC son también ostensibles entre los tres grupos de tratamiento, especialmente en lo que se refiere al uso de HNF, más utilizada en el Grupo B. Los grupos de tratamiento que incluyen tirofiban recibieron una intensidad de tratamiento antiisquémico inferior, lo que podría estar en relación con un menor riesgo de eventos isquémicos según la escala de TIMI en estos grupos. Es destacable la menor frecuencia de administración de betabloqueantes en el Grupo A, quizá por encontrarse con más pacientes con contraindicaciones para su empleo, si bien esta condición no fue recogida en el estudio. El resto de fármacos antiisquémicos fue administrado con mayor frecuencia en el Grupo A, con

la única excepción de los ARA II. Este hallazgo podría ponerse en relación también con la mayor puntuación de la escala TIMI de este grupo.

7.3. Intervencionismo coronario

La realización de AgfC precoz, llevada a cabo en las primeras 48-72 horas desde el inicio del tratamiento en la UCIC tiene un alto grado de recomendación en las guías de tratamiento del SCASEST en vigor, realizada bajo la administración de un tratamiento antitrombótico coadyuvante intensivo [1, 2].

La estrategia de intervencionismo escogida para los pacientes descritos en este trabajo se corresponde en buena medida con la severidad del riesgo que presentaban evaluada mediante la escala de TIMI. El Grupo A, que presenta un 80% de pacientes con riesgo medio o alto fue el que recibió una reperusión más precoz (36,4% en las primeras 72 horas) y el que menos pacientes dejó sin AgfC durante su ingreso en UCIC. Es especialmente notable la escasez de exploraciones realizadas durante el ingreso en UCI en el grupo de triple antiagregación. El Grupo C estaba especialmente representado en dos centros, sin laboratorio de hemodinámica, centros que además aportaron el mayor número de pacientes y que optaron probablemente por una estrategia que les asegurase una estabilidad de la placa responsable del episodio isquémico, lo que pudo producir una menor demanda de AgfC urgente. Esta hipótesis

se apoya en el hecho de que no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento para el desenlace principal, por lo que no se generó una mayor necesidad de adelantar la AgfC en ninguno de los grupos.

La realización de estudios angiográficos durante la estancia en UCIC es menos frecuente y más tardía en esta serie que en la referida por otros registros (ver Tabla 29). Este hecho se explica, al menos en parte, por la menor frecuencia de disponibilidad de laboratorios de hemodinámica en comparación con los mismos (ver Tabla 27).

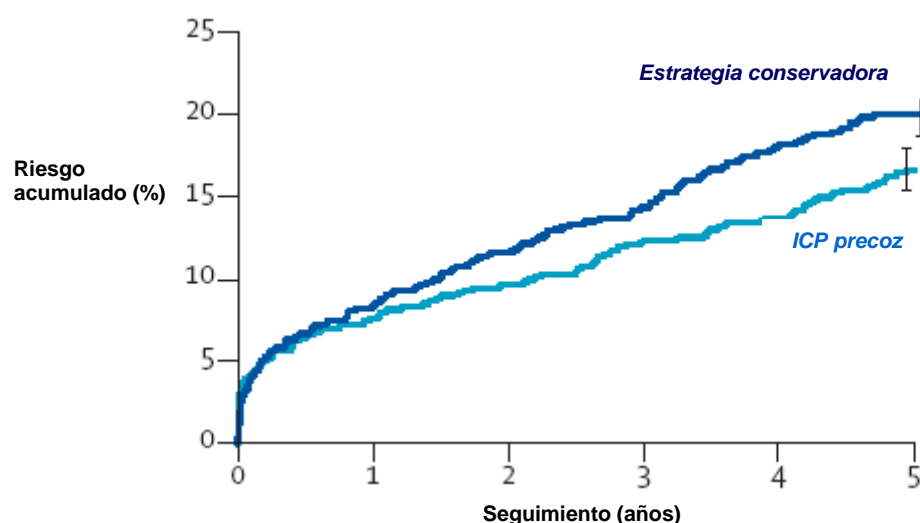
A diferencia de los resultados de trabajos ya mencionados en esta Tesis Doctoral, la AgfC precoz se ha realizado en nuestra serie preferentemente a pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones isquémicas. La estrategia de AgfC precoz se lleva a cabo en la práctica clínica diaria principalmente en pacientes de riesgo bajo e intermedio según los datos de las series publicadas, grupos en los cuales el beneficio de la misma no está claramente establecido [136-139]. Dada la ausencia de diferencias destacables en la aparición de eventos de causa isquémica entre nuestra serie de pacientes y las publicadas por otros registros, debemos inferir que se realizó una adecuada elección de las estrategias de tratamiento y su “intensidad”, seleccionando tratamientos intervencionistas para pacientes de mayor riesgo.

Aunque en la actualidad los resultados disponibles ligan la eficacia de los IGP a la realización de una estrategia invasiva precoz en el SCASEST, los

riesgos asociados a dicha estrategia disminuyen sus ventajas. El momento más adecuado para la realización de la AgfC y revascularización percutánea, así como la terapia antitrombótica que debe asociarse presentan aún algunos elementos de incertidumbre.

Un estudio publicado en el año 2001, con pacientes con diagnóstico de SCASEST procedentes del estudio PRISM-PLUS, no mostró diferencias en cuanto a la frecuencia de IAM, muerte o isquemia refractaria, al comparar pacientes enviados a cateterismo cardíaco a los 7 días del evento agudo, desde un centro sin laboratorio de hemodinámica, frente a otro grupo derivado directamente a un centro con posibilidad de AgfC, siendo ambos grupos sometidos a un tratamiento previo con tirofiban durante 48 horas [75]. En otro trabajo empleando abciximab en todos los procedimientos de revascularización percutánea, diseñado para comparar una estrategia invasiva precoz frente a otra selectiva en pacientes con SCASEST y troponina elevada, con seguimiento a un año, no se pudo demostrar la ventaja de la ICP precoz [132]. Sin embargo, estos resultados varían cuando se realiza un seguimiento más prolongado ya que como muestran otros trabajos, y especialmente el estudio RITA 3 (Figura 14), el beneficio de la estrategia precoz no se hace evidente hasta transcurrido un año del procedimiento intervencionista, por estar contrabalanceado por los eventos isquémicos iniciales relacionados con el procedimiento [133].

Figura 14. *Riesgo acumulado de muerte o infarto de miocardio en el estudio RITA 3, mostrando un aumento de eventos con la estrategia conservadora en la evolución a partir de 1 año de seguimiento [133].*



El metaanálisis publicado por Mehta *et al.*, diseñado para evaluar una estrategia intervencionista precoz frente a otra conservadora en el SCASEST, concluye con la ventaja de la estrategia invasiva en un seguimiento a 17 meses [74]. Sin embargo, los estudios incluidos en el metaanálisis utilizan IGP con una frecuencia muy baja, con la excepción del TACTICS [69], por lo que resulta difícil concluir acerca del efecto del empleo de IGP en estos pacientes. Además, este estudio muestra un incremento de la frecuencia de muerte e IAM durante la hospitalización, atribuible al riesgo que supone la intervención sobre una placa inestable, hallazgos en concordancia con los resultados del estudio RITA 3 [133]. Este hallazgo suscita la cuestión de si podríamos evitar los eventos cardíacos iniciales con un incremento en la terapia antitrombótica antes de proceder a la angiografía coronaria.

En un intento de soslayar las complicaciones iniciales relacionadas con el procedimiento intervencionista, Neumann *et al.* diseñaron un estudio para evaluar el empleo de una estrategia de tratamiento antitrombótico de estabilización de la placa activa (*“Cooling-Off” Strategy*) en el SCASEST, durante 3 a 5 días previos a la realización de AgfC con el fin de mejorar los resultados frente al intervencionismo inmediato. El tratamiento antitrombótico consistió en: aspirina 500 mg. de carga seguidos de 100 mg. cada 12 horas, HNF para alcanzar un tiempo de cefalina de 65-80 segs, clopidogrel 600 mg. de carga seguidos de 75 mg. cada 12 y tirofiban 10 µg/Kg de carga seguidos de una perfusión de 0,1 µg/Kg/minuto. Este intervencionismo diferido, con una estrategia antitrombótica intensiva, no mejoró al intervencionismo inmediato (el realizado en las 6 primeras horas tras el ingreso) en cuanto a los eventos de muerte o IAM a los 30 días [87].

Un estudio publicado con pacientes procedentes del ensayo ISAR-REACT tampoco pudo demostrar beneficio clínico del empleo combinado de clopidogrel y abciximab, en pacientes de riesgo bajo e intermedio sometidos a ICP [85].

De otro lado, existen datos y resultados que apuntan a la ventaja de la estrategia de intervencionismo coronario precoz sobre la conservadora. El beneficio de realizar una AgfC lo más precozmente posible ha sido evaluado en el estudio SYNERGY, que incluyó a más de 10.000 pacientes con SCASEST de alto riesgo, y en el que más del 60% de los mismos

recibió IGP y clopidogrel. En un seguimiento a 30 días, la disminución del tiempo transcurrido hasta la realización de AgfC se asoció a una disminución de los eventos isquémicos, sin aumento de los hemorrágicos [135].

A pesar de los datos a favor de la realización de la AgfC precoz en pacientes con SCASEST de alto riesgo, esta prueba diagnóstica se realiza mayoritariamente en la práctica clínica diaria en pacientes de riesgo bajo e intermedio, grupos en los cuales el beneficio de la misma no está claramente demostrado [136, 137]. De hecho, un estudio aleatorizado reciente que no mostró diferencias en la evolución en cuanto a eventos isquémicos en el SCASEST, en un seguimiento hasta 4 años, comparando estrategias invasivas precoces y selectivas, incluyó fundamentalmente pacientes de riesgo bajo e intermedio (riesgo definido por el FRISC score) [138, 139].

7.4. Desenlace principal

Aunque no se produjeron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de tratamiento para la variable “desenlace principal”, existe una tendencia a una presencia menos frecuente de angor con cambios electrocardiográficos y evento combinado en el Grupo A. Este Grupo presenta mayor riesgo de nuevos eventos isquémicos y AgfC más precoz, como ya se ha mencionado en párrafos anteriores. Sería posible que la

precocidad en el tratamiento intervencionista que se ha producido en el Grupo A con respecto a los otros grupos hubiera disminuido la frecuencia de aparición de complicaciones isquémicas también precoces. Dado que el seguimiento realizado a los pacientes de este registro es exclusivo durante su estancia en UCIC, no se ha verificado la aparición de las complicaciones relacionadas con fenómenos trombóticos asociados a la manipulación de la placa coronaria activa en los días posteriores a la ICP. Sin embargo, la estancia en UCIC entre los tres grupos no fue diferente, excluyendo con ello que las complicaciones más precoces no fuesen observadas en algún grupo debido a que el tiempo de evaluación fuese insuficiente o diferente entre los mismos.

El beneficio inmediato derivado del empleo de una antiagregación intensa en el momento de la ICP puede quedar contrabalanceado por las complicaciones derivadas de la revascularización precoz, no observándose ventajas en un seguimiento a corto plazo (7 días) [75]. Incluso, los resultados del estudio *Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes* (ICTUS) no demostraron beneficio de la estrategia de revascularización precoz en un seguimiento a 4 años, aunque sí un aumento de la aparición de IAM relacionado con la ICP (OR 2,07, IC 95% 1,39–3,10; $p=0,0002$) [132]. Por este motivo, la disminución de complicaciones cardiovasculares mediante la estrategia de intervencionismo coronario precoz no se hace patente hasta transcurrido un año del procedimiento intervencionista, como quedó demostrado en el ya mencionado estudio RITA 3 [133].

Aún en trabajos que muestran una frecuencia de empleo de IGP baja o intermedia, la ventaja de la estrategia invasiva precoz se hace evidente en un seguimiento por encima de los 30 días [134, 135]. Por lo tanto, no es previsible encontrar diferencias en la evolución muy precoz (considerando como tal las primeras 96 horas desde el ingreso en UCIC) de los pacientes con SCASEST en relación con el momento de la realización de AgfC, con independencia del nivel de antiagregación empleado. Además, de acuerdo con los resultados presentados por Cantor *et al.*, puede ser necesario seleccionar pacientes de alto riesgo para ser sometidos a ICP precoz, ya que es este grupo el único que presenta una disminución de la mortalidad a los 10 meses en pacientes con SCASEST de alto riesgo sometidos a AgfC durante el ingreso por el evento agudo, en un trabajo en el que una vez más la AgfC precoz es realizada con mayor frecuencia en pacientes con SCA de riesgo bajo e intermedio [136].

La mortalidad referida en la Tabla 30 para el registro VITRUVIO describe únicamente la mortalidad durante el ingreso en la UCIC. Si bien el resto de registros incluye la mortalidad hospitalaria total, es poco probable que la cifra descrita para el VITRUVIO (mortalidad 1,66%) alcance tras completar la evolución hospitalaria, la de los demás registros (5-8%). Si la causa de la mayor mortalidad presente en otros registros se debe al exceso de hemorragias mayores observado en éstos últimos, a la mortalidad relacionada con el cateterismo precoz o a ambos, no es posible inferirlo de los datos aportados por los autores en estos trabajos [6-11].

7.5. Desenlaces secundarios

Las diferencias aparecidas entre los grupos de tratamiento para el evento “angor sin cambios” y “fallo ventricular izquierdo” desaparecieron tras realizar el estudio de regresión logística. Estas variables clínicas están expuestas a una variabilidad en su interpretación, a pesar de los esfuerzos en el diseño del trabajo por unificar estos criterios, que puede interferir en los resultados de los estudios en los que no exista un observador ajeno al médico responsable del paciente. Este trabajo no tiene suficiente potencia estadística para demostrar diferencias entre grupos de tratamiento para estas variables. Sería necesario realizar un extenso estudio aleatorizado para resolver estos aspectos.

El momento de la realización de la AgfC se ha mostrado como una variable independiente asociada a la aparición del evento “fallo ventricular izquierdo” tras el análisis multivariante realizado, al no estar representada aquella variable de forma homogénea en los grupos de tratamiento. La realización de AgfC en las primeras 72 horas de tratamiento intensivo parece ser un factor protector frente a esta complicación. Sin embargo, debemos tener en cuenta la indicación de AgfC urgente en caso de que existiera fallo ventricular como complicación del SCASEST, por lo que debemos entender esta asociación como *intencionada*, formando parte de los protocolos de tratamiento. La verificación de que exista esta asociación

exige un diseño de estudio distinto al que hemos realizado en la presente Tesis Doctoral.

Es destacable que no se produjera diferencia entre los grupos de tratamiento en la aparición de “shock cardiogénico”, variable de mayor relevancia clínica y mejor definida por los datos de hipoperfusión tisular, por lo que creemos que se ajusta adecuadamente su presencia cuando es diagnosticado.

Arritmias

Un hallazgo del estudio es la diferencia en la aparición de arritmias entre los grupos de tratamiento. Tanto bradiarritmias como taquiarritmias fueron más frecuentes en los dos grupos que recibieron clopidogrel y, especialmente, cuando no se administró tirofiban, hallazgos confirmados tras el ajuste de las variables no homogéneas mediante el análisis multivariante. No existe en la literatura ninguna referencia previa a este hallazgo.

El registro MASCARA, único que describe las complicaciones arrítmicas, muestra para los pacientes con SCASEST una frecuencia de fibrilación ventricular y TV sostenida del 0,7 y 0,3% respectivamente, frente al 2,6% de frecuencia de arritmias ventriculares totales en la serie descrita en la presente Tesis Doctoral [11].

Rahimi *et al.* describieron la incidencia de arritmias ventriculares sostenidas precoces en el SCASEST, describiendo su aparición en el 2,6%. Encontraron asociación entre la aparición de esta complicación y la cifra de leucocitos y potasio al ingreso [165]; la frecuencia de arritmias supraventriculares en esta serie fue del 4%. Estas frecuencias son muy próximas a las de los resultados descritos en esta Tesis.

En un trabajo anterior, Al-Khatib *et al.* describieron una frecuencia de arritmias ventriculares del 2,1% en pacientes con SCASEST, encontrando como factores pronósticos para la aparición de esta complicación la hipertensión arterial, la obstrucción crónica al flujo aéreo, el IAM previo y los cambios en el segmento ST en el momento de presentación del cuadro [166].

Existen evidencias para pensar que las arritmias ventriculares y supraventriculares están en relación con fenómenos inflamatorios desencadenados por la necrosis miocárdica, cuyo marcador de actividad sería la leucocitosis según afirman diferentes autores [165, 167-168].

Diversos estudios han relacionado la actividad plaquetaria con la activación de los neutrófilos y fenómenos inflamatorios locales, en procesos aterotrombóticos miocárdicos y cerebrovasculares. El empleo de clopidogrel disminuye el efecto inflamatorio de esta activación plaquetaria, acción que se incrementa cuando se asocia su empleo a IGP, mediante un

mecanismo que puede estar mediado por la inhibición del receptor $P2Y_{12}$, tal y como se ha demostrado en estudios de revascularización coronaria y de lesión pulmonar [169-172]. Trabajos realizados con animales de experimentación han mostrado la participación plaquetaria en los fenómenos inflamatorios producidos en el miocardio infartado y como el clopidogrel disminuye la dilatación ventricular subsecuente [173]. La interacción de estos fármacos en este proceso inflamatorio del miocardio isquémico debe ser evaluada en estudios clínicos humanos.

Los mecanismos que relacionan la inflamación y los efectores antiinflamatorios de clopidogrel e IGP no pueden explicar los hallazgos relacionados con arritmias referidos en esta Tesis, ya que no se recogieron marcadores de actividad inflamatoria y fueron los pacientes que no recibieron clopidogrel, fármaco con actividad antiinflamatoria con repercusión sobre la activación plaquetaria, aquellos en los que esta complicación fue menos frecuente.

Finalmente, debemos entender que las diferencias en nuestros resultados en el empleo de fármacos antiarrítmicos en la UCIC entre los grupos de tratamiento están en relación con la diferente presencia de arritmias en los mismos y la forma en la que fueron tratadas.

7.6. Variable de seguridad

A pesar de las diferencias en la frecuencia de trombopenia entre los grupos de tratamiento, la aparición de eventos de relevancia clínica como la hemorragia grave no fue diferente entre los grupos y puede considerarse dentro del riesgo esperado para el tratamiento antitrombótico aplicado.

La administración de tirofiban se asocia a un riesgo de trombopenia entre el 1 y el 2% [61]. De otra parte, con los resultados obtenidos del estudio SYNERGY podemos asegurar que HNF y HBPM son igualmente eficaces asociadas a IGP, con un discreto aumento en la frecuencia de sangrados en los pacientes que reciben enoxaparina [114].

La frecuencia de aparición de hemorragias mayores en pacientes con SCASEST sometidos a tratamiento antitrombótico intenso ha sido establecida en el 3,5% [87]. En los registros publicados más importantes, esta frecuencia oscila entre el 1,7 y el 11,5%, destacando la alta frecuencia descrita en el registro CRUSADE, debido al empleo inadecuado de las dosis del tratamiento antitrombótico en función del peso de los pacientes en este registro, como quedó demostrado en estudios posteriores [7-11, 154]. Nuestros resultados muestran una frecuencia de hemorragias mayores inferior a la publicada, a pesar de una alta frecuencia de empleo de tirofiban y HBPM (ver Tablas 28 y 30).

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente trabajo no tiene un diseño aleatorizado, haciendo una descripción de los tratamientos médicos e intervencionistas utilizados en hospitales de la Comunidad de Castilla-La Mancha. Esta característica ha inducido una no homogeneidad en los pacientes para los grupos de tratamiento definidos, tanto en sus datos basales como en las estrategias de tratamiento aplicadas en los centros participantes, ya que no se exigió una modificación de las prácticas habituales en cada centro, que están basadas en los criterios y protocolos que cada UCIC tenía establecidos previamente y que estaban condicionados, sin duda, por los acuerdos adoptados con los laboratorios de hemodinámica de referencia correspondientes. No obstante, sus datos reflejan la realidad de estrategias de tratamientos aplicadas, con datos similares a los publicados con otros estudios, como ya ha quedado explicado en párrafos precedentes.

Al proceder los datos de un registro con la participación de diferentes hospitales el trabajo contiene casos que no pueden considerarse representativos de una población, al carecer de un denominador poblacional. Sin embargo, los registros de enfermedades son una estrategia complementaria y necesaria a los ensayos clínicos, permitiendo establecer la validez externa de los mismos, así como son una aproximación al estudio de la efectividad de los tratamientos [174, 175].

La aparición de complicaciones graves bajo los tratamientos actuales es poco frecuente en el SCASEST en las primeras horas de evolución. La baja frecuencia de las complicaciones contempladas en el desenlace principal en el registro VITRUVIO hace necesario un estudio con un amplio número de pacientes para evaluar diferencias de evolución precoz y ponerlas en relación, si existen, con las estrategias antitrombóticas e intervencionistas.

Debemos considerar aquí que la elección del grupo de tratamiento se produjo a criterio del médico responsable del paciente. Si las características de los pacientes influyeron en el grupo de tratamiento y estrategia intervencionista elegidos y cómo lo hicieron es algo que no podemos aseverar con los datos aportados.

No podemos explicar los hallazgos referidos a la aparición de arritmias en uno u otro grupo de tratamiento. Su relación con fenómenos inflamatorios, apuntada en estudios recientes, queda por aclarar ya que no se recogieron marcadores específicos de la inflamación al no haberse realizado el diseño del estudio con este objetivo [167, 168].

9. CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

- La combinación de tratamiento antiplaquetario elegida en el tratamiento del SCASEST (doble frente a triple antiagregación) no modificó la evolución de los pacientes, salvo para la aparición de arritmias, durante su estancia en la UCIC. Con los datos disponibles, no es posible aseverar la ventaja de la triple antiagregación, con respecto a la evolución precoz, desde el comienzo del tratamiento frente a otra estrategia selectiva que la inicie en el momento de la ICP en función de los hallazgos angiográficos.
- La aparición de complicaciones precoces graves en el SCASEST tiene una baja frecuencia baja en nuestra serie, confirmando los hallazgos de otros registros publicados.
- La mayoría de pacientes ingresados por SCASEST en las UCICs de la Comunidad de Castilla-La Mancha son dados de alta de la misma sin haber sido sometidos a AgfC.
- La presencia de arritmias precoces en el SCASEST fue más frecuente en pacientes que recibieron clopidogrel y menos en aquellos que fueron tratados con tirofibrán. Hasta la fecha no existen datos en la literatura médica que expliquen estos hallazgos.

- Las diferentes combinaciones de antiagregantes plaquetarios tienen un perfil de seguridad similar, con una baja frecuencia de hemorragias graves.

10. REFERENCIAS

10. REFERENCIAS

1. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, *et al.* ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines for the management of patients With unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction). *Circulation* 2007; 116: 803-77.
2. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-1660.
3. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined. A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69.
4. Zabalegui Péra A, Gascón Castillo ML, Montón Rodríguez AJ, Arroyo Díez M, López Pueyo MJ, Fernández Fernández JL. Utilidad de los antagonistas

del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa en pacientes ingresados por cardiopatía isquémica en la UCI de un hospital sin disponibilidad de cateterismo cardíaco. *Med Intensiva* 2002; 26: 91-7.

5. Fox KAA, Goodman SG, Anderson Jr.FA, Grangerd CB, Moscuccie M, Flatherf MD, *et al*, on behalf of the GRACE Investigators. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003; 24: 1414–24.
6. Tricoci P, Peterson ED, Roe MT. Patterns of guideline adherence and care delivery for patients with unstable angina and non–ST-segment elevation myocardial infarction (from the CRUSADE Quality Improvement Initiative). *Am J Cardiol* 2006; 98 [suppl]: 30Q–35Q.
7. Peterson ED, Pollack CV, Roe MT, Parsons LS, Littrell KA, Canto JG *et al.*, for the National Registry of Myocardial Infarction (NRM) 4 Investigators. Early use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in non–ST-elevation acute myocardial infarction. Observations from the National Registry of Myocardial Infarction 4. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 45–53.
8. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KAA, Eagle KA, Flather MD, *et al.*, for the GRACE Investigators. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary

syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002; 90: 358–63.

9. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV, Foody JM, *et al.*, for the CRUSADE Investigators. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes. Results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1479–87.
10. Heras M, Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Martí H, Marrugat J, on behalf of the DESCARTES Investigators. Magnitude and consequences of undertreatment of high-risk patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: insights from the DESCARTES Registry. *Heart* 2006; 92: 1571–76.
11. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, Arós F, *et al.*, en representación de los investigadores del estudio MASCARA. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61: 803-16.
12. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, *et al.*, for the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing

- percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment. The ISAR-REACT 2 Randomized Trial. J Am Med Assoc 2006; 295: 1531-8.
13. Rasoul S, Ottervanger JP, de Boer MJ, Miedema K, Hoorntje JCA, Gosselink M, *et al.* A comparison of dual vs. triple antiplatelet therapy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: results of the ELISA-2 trial. Eur Heart J 2006; 27: 1401-7.
14. Blancas Gómez-Casero R, Nevado Losada E, López Matamala B, Martínez Díaz C, Serrano Castañeda J, Yáñez Parareda E, *et al.* Ausencia de beneficio con triple antiagregación en el síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST, sin angioplastia precoz. Med Intensiva 2007; 31: 165-71.
15. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. Circulation 2000; 101:1206–18.
16. Mehta P. Aspirin in the prophylaxis of coronary artery disease. Curr Opin Cardiol. 2002; 17: 552-8.
17. Patrono C, Rodríguez LAG, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. N Engl J Med 2005; 353: 2373-83.
18. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial

- infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86. [Erratum, BMJ 2002; 324: 141.]
19. Michos ED, Ardehali R, Blumenthal RS, Lange RA, Ardehali H. Aspirin and clopidogrel resistance. Mayo Clin Proc 2006; 81: 518-26.
20. Angiolillo DJ, Guzman LA, Bass TA. Current antiplatelet therapies: Benefits and limitations. Am Heart J 2008; 156: S3-S9.
21. Fuchs I, Spiel AO, Frossard M, Derhaschnig U, Riedmüller E, Jilma B. Platelet hyperfunction is decreased by additional aspirin loading in patients presenting with myocardial infarction on daily aspirin therapy. Crit Care Med 2010; 38: 1423–9.
22. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, *et al.* The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. Lancet 1989; 1: 1215-20.
23. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, *et al.* A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in highrisk patients. Ticlopidine aspirin stroke study group. N Engl J Med 1989; 321: 501-7.
24. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, *et al.* Variability in individual responsiveness to clopidogrel: Clinical

implications, management and future perspectives. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1505-16.

25. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Eng J Med 2001; 345: 494-502.

26. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, *et al.* Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001; 358: 527-33.

27. Mehilli J, Kastrati A, Schuhlen H, Dibra A, Dotzer F, von Beckerath N, *et al.* Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. Circulation 2004; 110: 3627-35.

28. Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ, for the CREDO Investigators. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 939-43.

29. Collet JP, Silvain J, Landivier A, Tanguy ML, Cayla G, Bellemain A, *et al.* Dose effect of clopidogrel reloading in patients already on 75-mg

maintenance dose. The reload with clopidogrel before coronary angioplasty in subjects treated long term with dual antiplatelet therapy (RELOAD) study. *Circulation* 2008; 118: 1225-33.

30. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, *et al.* Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *J Am Med Assoc* 2009; 301: 937-44.

31. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, Skook TL, *et al.* Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Eng J Med* 2010; 363: 1909-17.

32. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, *et al.* Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171-5.

33. Bliden KP, DiChiara J, Lawal L, Singla A, Antonino MJ, Baker BA, *et al.* The association of cigarette smoking with enhanced platelet inhibition by clopidogrel. *Circulation* 2008; 118: 531-3.

34. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, *et al.* 2007 Focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of

the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, writing on behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008; 117: 296-329.

35. Kushner FG, Hand M, Smith SC, King III SB, Anderson JL, Antman EM, *et al.* 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2205-41.

36. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Eng J Med* 1985; 312: 932-6.

37. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson M, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, *et al.*, for the CLARITY–TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-89.

38. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary

versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. Lancet 2006; 367: 569–78.

39. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. Lancet 2006; 367: 579–88.
40. Ross AM, Huber K, Zeymer U, Armstrong PW, Granger CB, Goldstein P, *et al.* The impact of place of enrollment and delay to reperfusion on 90-day post-infarction mortality in the ASSENT-4 PCI trial: assessment of the safety and efficacy of a new treatment strategy with percutaneous coronary intervention JACC Cardiovasc Interv 2009 ; 2: 925-30.
41. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, *et al.*, for the FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2008; 358: 2205-17.
42. Armstrong PW. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. Eur Heart J 2006; 27: 1530–8.
43. Sinnaeve PR, Ezekowitz JA, Bogaerts K, Drooghe W, Jarai R, Huber K, *et al.*, on behalf of the ASSENT-4 PCI Investigators. Reperfusion before

percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction patients is associated with lower N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels during follow-up, irrespective of pre-treatment with full-dose fibrinolysis. *Eur Heart J* 2009; 30: 2213–9.

44. McKay RG, Dada MR, Mather JF, Mennet RR, Murphy DJ, Maloney KW, *et al.* Comparison of outcomes and safety of “facilitated” versus primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009; 103: 316 –21.

45. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, *et al.*, for the CAPTIM Investigators. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009; 30: 1598–1606.

46. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA *et al.*, for the TRANSFER-AMI Trial Investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 360: 2705-18.

47. Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Peña G, Blanco J, Alonso-Briales J, López-Mesa J *et al.*, for the GRACIA-2 (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda) Investigators. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment

elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. Eur Heart J 2007; 28: 949–60.

48.COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45.852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607–21.

49.Zeymer U, Gitt AK, Jünger C, Heer T, Wienbergen H, Koeth O, *et al.*, for the Acute Coronary Syndromes (ACOS) registry investigators. Effect of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST-segment elevation myocardial infarction in clinical practice. Eur Heart J 2006; 27: 2661–6.

50.Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, *et al.* Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. Eur Heart J 2006; 27: 1166–73.

51.Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, *et al.* A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. Am Heart J 2006; 153: 66.e9-66.e16.

52. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, *et al.*, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
53. Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, Weerakkody G, Morocutti G, Huber K *et al.*, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 2473 - 9.
54. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held *et al.*, for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1-13.
55. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, *et al.* Inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2318-2329.
56. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, *et al.*, for the CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2330-41.
57. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, Ellis SG, Tchong JE, Worley S, *et al.* Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet

IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis. Results at six months. The EPIC Investigators. Lancet 1994; 343: 881-6.

58. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 1997; 336: 1689-96.

59. The CAPTURE investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. Lancet 1997;349:1429–35.

60. The IMPACT-II investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. Lancet 1997;349:1422–8.

61. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. Circulation 1997; 96: 1445-53.

62. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, *et al.* Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes:

a meta-analysis of all major randomised clinical trials. Lancet 2002; 359: 189-98.

63. The PRISM Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. N Engl J Med 1998; 338: 1498–1505.

64. The PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms. N Engl J Med 1998; 338: 1488–97.

65. The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. Circulation 1998; 97: 2386–95.

66. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1998; 339: 436–43.

67. The PARAGON-B investigators. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 316-21.
68. The GUSTO-IV ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915–24.
69. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, *et al.*; TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)--Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-87.
70. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, *et al.*; TARGET Investigators. Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Trial. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888-94.

71. Serebruany V, Malinin A, Pokov A, Arora U, Atar D, Angiolillo D. Effects of escalating doses of tirofiban on platelet aggregation and major receptor expression in diabetic patients: hitting the TARGET in the TENACITY trial?. *Thromb Res* 2007; 119: 175-81.
72. Moliterno DJ. A randomized two-by-two comparison of high-dose bolus tirofiban versus abciximab and unfractionated heparin versus bivalirudin during percutaneous coronary revascularization and stent placement: The tirofiban evaluation of novel dosing versus abciximab with clopidogrel and inhibition of thrombin study (TENACITY) trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* En prensa 2011.
73. Bosch X; Marrugat J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers for percutaneous coronary revascularization, and unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD002130.
74. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, *et al.* Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Med Assoc* 2005; 293: 2908-17.
75. Thérout P, Alexander J Jr, Dupuis J, Pesant Y, Gervais P, Grandmont D, *et al.*, on behalf of the PRISM-PLUS Investigators. Upstream use of tirofiban in patients admitted for an acute coronary syndrome in hospitals with or

without facilities for invasive management. PRISM-PLUS Investigators. *Am J Cardiol.* 2001; 87: 375-80.

76. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, *et al.*, for the ACUITY Investigators. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes The ACUITY Timing Trial. *J Am Med Assoc* 2007; 297: 591-602.

77. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 804–47.

78. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605-13.

79. Blancas R, Gómez V, de la Casa R, Martín F, Moreno JL, Oñoro JJ, *et al.* Abciximab restores the flow through a reoccluded coronary artery after failed thrombolysis and improves clinical status. *Clinical Intensive Care* 2004; 15: 7-13.

80. Jong P, Cohen EA, Batchelor W, Lazzam C, Kreatsoulas C, Natarajan MK, *et al.* Bleeding risks with abciximab after full-dose thrombolysis in rescue or

urgent angioplasty for acute myocardial infarction. Am Heart J 2001; 141: 218-25.

81. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, *et al.* Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. J Am Med Assoc 2005; 293:1759-65.

82. Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, Dotzer F, Dirschinger J, Schmitt C, *et al.* Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation (BRAVE) Study Investigators. Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2004; 291: 947-54.

83. Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SL, *et al.*, for the TARGET Investigators. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1188-95.

84. Bonz AW, Lengenfelder B, Strotmann J, Held S, Turschner O, Harre K, *et al.* Effect of additional temporary glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on troponin release in elective percutaneous coronary interventions after

pretreatment with aspirin and clopidogrel (TOPSTAR trial). J Am Coll Cardiol 2002; 40: 662-8.

85. Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dirschinger J, Dotzer F, ten Berg JM, *et al*, for the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen–Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) Study Investigators. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. N Engl J Med 2004; 350: 232-8.

86. Talreja D, Lubbe D, Orford JL, Lennon R, DiBattiste P, Berger PB. Does clopidogrel increase the degree of platelet inhibition when a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor has been given? Insights from an optical platelet aggregometry study. J Thromb Thrombolysis 2004; 18: 25-30.

87. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, *et al*. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2003; 290:1593-9.

88. Blancas R, Nevado E, López B, Martínez C, Serrano J, González JL, *et al*. Empleo conjunto de tirofiban y clopidogrel en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de alto riesgo. Med Intensiva 2005; 29: 373-8.

89. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy: heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103: 2994-3018.
90. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, *et al.* Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119: 64S–94S.
91. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geert WH, *et al.* Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986; 315: 1109–14.
92. Weitz JI, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, Hirsh J. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest* 1990; 86: 385-91.
93. Estes JW. Clinical pharmacokinetics of heparin. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5: 204–20.
94. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119:104–9.

95. Olson JD, Arkin CF, Brandt JT, Cunningham MT, Giles A, Koepke JA, *et al.* College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 782-98.
96. Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1077-83.
97. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 188S-203S.
98. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 287S-310S.
99. Juergens CP, Semsarian C, Keech AC, Beller EM, Harris PJ. Hemorrhagic complications of intravenous heparin use. *Am J Cardiol* 1997; 80: 150-4.
100. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005; 106: 2710-15.

101. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: Recognition, treatment and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (3 Suppl): 311S-337S.
102. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (3 Suppl): 188S-203S.
103. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, *et al.* Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. Chest 2001; 119: 64S–94S.
104. Smith MS, Muir H, Hall R. Perioperative management of drug therapy, clinical considerations. Drugs 1996; 51: 238–59.
105. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. N Engl J Med 1997; 337: 688-98.
106. van Dongen CJ, Mac Gillavry MR, Prins MH. Una aplicación diaria versus dos aplicaciones diarias de HBPM (heparina de bajo peso molecular) para el tratamiento inicial del tromboembolismo venoso (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update->

software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

107. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, *et al.* Efficacy and Bleeding Complications Among Patients Randomized to Enoxaparin or Unfractionated Heparin for AntithrombinTherapy in Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: A Systematic Overview. *J Am Med Assoc* 2004; 292: 89-96.
108. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, *et al.* Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-5.
109. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Rio L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994; 71: 7-11.
110. Ferguson JJ, Antman EM, Bates ER, Cohen M, Every NR, Harrington RA, *et al.* Combining enoxaparin and glycoprotein IIb/IIIa antagonists for the treatment of acute coronary syndromes: Final results of the National Investigators Collaborating on Enoxaparin-3 (NICE-3) study. *Am Heart J* 2003; 146: 628–34.

111. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A, for the Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) Trial Investigators. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation* 2003; 107: 238-44.
112. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KAA, Verheugt FWA, Ardissino D, *et al.* Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin. A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2004; 292: 55-64.
113. Cohen M, Thérout P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, *et al.*; ACUTE II Investigators. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J* 2002; 144: 470-77.
114. The SYNERGY trial investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy. Primary

- results of the SYNERGY Randomized Trial. J Am Med Assoc 2004; 292: 45-54.
115. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, *et al.* A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. N Engl J Med. 1997; 337: 447-52.
116. Antman EA, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, *et al.* Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI 11B trial. Circulation. 1999; 100: 1593-1601.
117. The FRAX.I.S. Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). Eur Heart J 1999; 20: 1553–62.
118. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AGG, *et al.* Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Circulation 1997; 96: 61-8.

119. Magee KD, Sevcik W, Moher D, Rowe BH. Heparinas de bajo peso molecular versus heparina no fraccionada para los síndromes coronarios agudos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, Issue . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
120. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, *et al.*, for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Eng J Med* 2006; 354: 1477-88.
121. Nijkeuter M, Huisman MV. Pentasaccharides in the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism: a systematic review. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 338-44.
122. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1833-40.
123. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg*. 2005; 92: 1212-20.

124. Buller HR, Davidson BL, Decousus H; Gallus A, Gent M, Piovella F, *et al.* Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1695-1702.
125. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, *et al.* Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 867-73.
126. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2006; 354:1464-76.
127. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, *et al.*; OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *J Am Med Assoc* 2006; 295: 1519-30.
128. Mehta SR, Boden WE, Eikelboom JW, Flather M, Steg PG, Avezum A, *et al.*; OASIS 5 and 6 Investigators. Antithrombotic therapy with fondaparinux in relation to interventional management strategy in patients with ST- and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an individual patient-level combined analysis of the Fifth and Sixth Organization

to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (OASIS 5 and 6) randomized trials. *Circulation* 2008; 118: 2038-46.

129. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff M, Moses JW, *et al.*, for the ACUTY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203-2216.

130. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Büttner HJ, *et al.*; ISAR-REACT 3 Trial Investigators. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 359: 688-96.

131. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.

132. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, *et al.*, for the Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005; 353: 1095-1104.

133. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR, Wheatley DJ, *et al.* 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST

elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 914–20.

134. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 708–15.
135. Tricoci P, Lokhnygina Y, Berdan LG, Steinhubl SR, Gulba DC, White HD, *et al.* Time to coronary angiography and outcomes among patients with high-risk non ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. *Circulation* 2007; 116: 2669-77.
136. Cantor WJ, Goodman SG, Cannon CP, Murphy SA, Charlesworth A, Braunwauld E, *et al.* Early cardiac catheterization is associated with lower mortality only among high-risk patients with ST- and non-ST-elevation acute coronary syndromes: observations from the OPUS-TIMI 16 trial. *Am Heart J* 2005; 149: 275-83.
137. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Heras M, Cuñat J, Civeira E, Arós F, *et al.*; MASCARA study group. Patterns of use and effectiveness of early invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an assessment by propensity score. *Am Heart J* 2008; 156: 946-53, 953.e2.

138. Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Husted S, Kontny F, Ståhle E, *et al.* FRISC score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. *Heart* 2005; 91: 1047–52.
139. Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, Verheugt FW, Cornel JH, de Winter RJ; Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) investigators. Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study. *Lancet* 2007; 369: 827-35.
140. Bavry AA, Bhatt DL. Appropriate use of drug-eluting stents: balancing the reduction in restenosis with the concern of late thrombosis. *Lancet*. 2008; 371: 2134-43.
141. Serruys PW, Silber S, Garg S, van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE, *et al.* Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2010; 363: 136-46.
142. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, *et al.* Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1663-74.
143. Doostzadeh J, Clark LN, Bezenek S, Pierson W, Sood PR, Sudhir K. Recent progress in percutaneous coronary intervention: evolution of the

drug-eluting stents, focus on the XIENCE V drug-eluting stent. *Coron Artery Dis.* 2010; 21: 46-56.

144. de la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, Elizaga J, Sanmartín M, Pinar E, *et al.*; ESTROFA Study Group. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpañol sobre TROmbosis de stents FARmacoactivos). *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 986-90.
145. Schömig A, Dibra A, Windecker S, Mehilli J, Suárez de Lezo J, Kaiser C, *et al.* A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1373–80.
146. Simonton CA, Brodie B, Cheek B, Krainin F, Metzger C, Hermiller J, *et al.*, for the STENT Group. Comparative clinical outcomes of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1214–22.
147. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, *et al.* The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809–40.
148. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, *et al.* The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation

- MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. J Am Med Assoc 2000; 284: 835-42.
149. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Fromell GJ, Goodman S, *et al.* A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. N Engl J Med 1997; 337: 447-52.
150. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction (The GUSTO investigators). N Engl J Med. 1993; 329: 673-82.
151. Instituto Nacional de Estadística. <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do>. [con acceso el 13-11-2010].
152. Bolognese L, Falsini G, Liistro F, Angiolini P, Ducci K, Taddei T, *et al.* Randomized comparison of upstream tirofiban versus downstream high bolus dose tirofiban or abciximab on tissue-level perfusion and troponin release in high-risk acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 522-28.
153. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, *et al.* Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). BMJ 2006; 333: 1091–94.

154. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, *et al.* Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Med Assoc* 2005; 294: 3108-16.
155. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, *et al.* B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. *Eur Heart J* 2009; 30: 2186–92.
156. Tricoci P, Peterson ED, Chen AY, Newby LK, Harrington RA, Greenbaum AB, *et al.* Timing of glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use and outcomes among patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (results from CRUSADE). *Am J Cardiol* 2007; 99: 1389-93.
157. De Luca G, Navarese EP, Cassetti E, Verdoia M, Suryapranata H. Meta-analysis of randomized trials of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in high-risk acute coronary syndromes patients undergoing invasive strategy. *Am J Cardiol* 2011; 107: 198–203.
158. Giugliano RP, Newby LK, Harrington RA, Gibson CM, Van de Werf F, Armstrong P, *et al.* The early glycoprotein IIb/IIIa inhibition in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (EARLY ACS) trial: a

randomized placebo-controlled trial evaluating the clinical benefits of early front-loaded eptifibatide in the treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome-study design and rationale. *Am Heart J* 2005; 149: 994-1002.

159. Leoncini M, Toso A, Maioli M, Bellandi F, Badia T, Politi A, *et al.* Effects of tirofiban plus clopidogrel versus clopidogrel plus provisional abciximab on biomarkers of myocardial necrosis in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes treated with early aggressive approach. Results of the CLOpidogrel, upstream TIrofiban, in cath Lab Downstream Abciximab (CLOTILDA) study. *Am Heart J* 2005; 150: 401- 6.
160. Liu T, Xie Y, Zhou YJ, Li YP, Ma HY, Guo YH, *et al.* Effects of upstream tirofiban versus downstream tirofiban on myocardial damage and 180-day clinical outcomes in high-risk acute coronary syndromes patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 1732-37.
161. Roe MT, Christenson RH, Ohman EM, Bahr R, Fesmire FM, Storrow A, *et al*; EARLY Investigators; Emergency Medicine Cardiac Research and Education Group. A randomized, placebo-controlled trial of early eptifibatide for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2003; 146: 993-8.

162. van 't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, et al. Comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003; 24: 1401-5.
163. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2176-90.
164. Wang TY, White JA, Tricoci P, Giugliano RP, Zeymer U, Harrington RA, et al. Upstream Clopidogrel Use and the Efficacy and Safety of Early Eptifibatide Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome: An Analysis From the Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome (EARLY ACS) Trial. *Circulation* 2011; 123: 722-30.
165. Rahimi K., Watzlawek S, Thiele H, Secknus MA., Hayerizadeh BF, Niebauer J, et al. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. *Eur Heart J* 2006; 27: 1706–11.
166. Al-Khatib SM, Granger CB, Huang Y, Lee KL, Califf RM, Simoons ML, et al. Sustained ventricular arrhythmias among patients with acute

- coronary syndromes with no ST-segment elevation. Incidence, Predictors, and Outcomes *Circulation* 2002; 106: 309-12.
167. Engelman MDM, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2083–92.
168. Barron HV, Harr SD, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients >65 years of age: findings from the cooperative cardiovascular project. *J Am Coll Cardiol* 2001;38: 1654–61.
169. Gurbel PA, Bliden KP, Tantry US. Effect of clopidogrel with and without eptifibatide on tumor necrosis factor-alpha and C-reactive protein release after elective stenting: results from the CLEAR PLATELETS 1b study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2186-91.
170. Paruchuri S, Tashimo H, Feng C, Maekawa A, Xing W, Jiang Y, *et al.* Leukotriene E4-induced pulmonary inflammation is mediated by the P2Y12 receptor. *JAJ Exp Med* 2009; 206: 2543-55.
171. Wu B, Liu G, Yube K, Ueno M, Tanaka S, Onodera M, *et al.* Effects of platelet release products on neutrophilic activity in human whole blood. *Inflamm Res* 2009; 58: 321-28.

172. Muhlestein JB. Effect of antiplatelet therapy on inflammatory markers in atherothrombotic patients. *Thromb Haemost* 2010; 103: 71-82.
173. Liu Y, Gao XM, Fang L, Jennings NL, Su Y, Q X, *et al.* Novel role of platelets in mediating inflammatory responses and ventricular rupture or remodeling following myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* En prensa 2011.
174. Zurriaga Lloréns Ó, Martínez García C, Arizo Luque V, Sánchez Pérez MJ, Ramos Aceitero JM, García Blasco MJ, *et al.* Los registros de enfermedades en la investigación epidemiológica de las enfermedades raras. *Rev Esp Salud Pública* 2006; 80: 249-57.
175. Cabadés O'Callaghan A. El registro REGICOR y la epidemiología del infarto de miocardio en España: se hace camino al andar. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 342-45.

APÉNDICES

APÉNDICE I. Aprobación del Comité Ético de Investigación

Clínica



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Alcázar de San Juan a 13 de Febrero de 2007.

En la reunión del Comité Ético de Investigación Clínica, del Complejo Hospitalario "La Mancha-Centro" del día 25 de Enero de 2007, Acta 1/2007, fué revisado el proyecto de investigación titulado **"Registro multicéntrico sobre el manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en unidades de cuidados intensivos de Castilla La Mancha"** cuyos investigadores principales son el Dr Rafael Blancas y la Dra Miriam Chana, Facultativos del Servicio de Medicina Intensiva del Complejo Hospitalario "La Mancha-Centro".

Una vez valorado, este Comité considera que la metodología, gastos y tiempo de ejecución propuestos son adecuados a los objetivos que se persiguen.

Fdo. Cristóbal Martínez Delgado
Secretario C.E.I.C.



HIA 289/00

Avda. de la Constitución, 3 • 13600 ALCÁZAR DE SAN JUAN (Ciudad Real) • Tfno. 926 580 500 • Fax 926 547 700
Avda. Emilio García Roldán, 2 • 13200 MANZANARES (Ciudad Real) • Tfno. 926 646 000 • Fax 926 614 408

